

**Einfluß von moderater normo- und hyperkapnischer Hypoxie
auf die Hirndurchblutung und den Hirnenergiestoffwechsel
bei neugeborenen intrauterin wachstumsretardierten Ferkeln**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Thomas Rösel

geboren am 29. August 1969

in Dresden

Gutachter:

1. Univ.-Prof. Dr. Dr. U. Zwiener, Jena
2. Univ.-Prof. Dr. W. Moll, Regensburg
3. Univ.-Prof. Dr. D. Schramm, Jena

Tag der öffentlichen Verteidigung: 07.05.2002

Meiner lieben Tochter

Lieselotte Marie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	5
1.1. Beurteilung des intrauterinen Wachstums	6
1.1.1. Die symmetrische Wachstumsretardierung	6
1.1.2. Die asymmetrische Wachstumsretardierung	7
1.2. Die Plazentainsuffizienz - Hauptursache für die asymmetrische intrauterine Wachstumsretardierung	8
1.3. Der perinatale Hirnenergiestoffwechsel und die Hirndurchblutungsregulation	10
1.4. Das Ferkel als Tiermodell zur Untersuchung der perinatalen Hirnperfusion und des cerebralen Energiemetabolismus	11
1.5. Eigene Aufgabenstellung	14
2. Material und Methode	16
2.1. Die Versuchstiere	16
2.2. Der Versuchsablauf	16
2.2.1. Die Vorbereitungen	16
2.2.2. Die Versuchsdurchführung	18
2.3. Die Aufarbeitung der Ferkelgehirne zur Bestimmung der Energiemetabolite und der regionalen Perfusion	19
2.3.1. Die Hirnpräparation	19
2.3.2. Die Aufarbeitung des Hirngewebes zur Energiemetabolitbestimmung	20
2.3.3. Die Bestimmung der Metabolite des Energiestoffwechsels mittels Fluoreszenzspektrometrie	21
2.3.4. Die regionale Durchblutungsmessung mittels Farbmikrosphären	22
2.4. Gemessene und kalkulierte Werte	24
2.5. Statistische Analyse	25

	Seite
3. Ergebnisse	26
3.1. Biometrischer Nachweis der asymmetrischen Wachstumsretardierung	26
3.2. Hämoglobin, Glukose, Laktat und die Blutgase	27
3.3. Die Kreislaufparameter	30
3.4. Auswirkungen von moderater normo- und hyperkapnischer Hypoxie auf die Hirndurchblutung	31
3.5. Durchblutung und oxidativer Stoffwechsel im Vorderhirn	36
3.6. Der cerebrale Energiestoffwechsel	42
4. Diskussion	46
4.1. Diskussion der Methode	46
4.1.1. Das Tiermodell	46
4.1.2. Versuchsbedingungen und Meßmethodik	47
4.2. Diskussion der Ergebnisse	48
4.2.1. Einfluss der asymmetrischen Wachstumsretardierung	48
4.2.2. Einfluss der moderaten normo- und hyperkapnischen Hypoxie auf die Durchblutungsregulation und den Energiestoffwechsel des Gehirns	53
5. Zusammenfassung	64
6. Literaturverzeichnis	67
7. Abkürzungsverzeichnis	80
Lebenslauf	81
Ehrenwörtliche Erklärung	82
Danksagung	83

1. Einleitung

Die intrauterine Wachstumsretardierung, die eine heterogene Gruppe von Störungen in der Embryonal- und Fetalperiode darstellt, ist aufgrund ihres häufigen Vorkommens sowie der intra- und postnatalen Komplikationen ein besonderes Problemfeld der Perinatalmedizin.

Definitionsgemäß bedeutet intrauterine Wachstumsretardierung die Unterschreitung des genomisch vorgegebenen Wachstums (Chiswick 1985). Die möglichen Beeinträchtigungen können auf eine gestörte Perfusion, Nährstoffversorgung und –utilisation zurückgeführt werden, wobei sowohl maternale, genetische als auch embryonale und fetale Faktoren als deren Ursache in Frage kommen (Pollack und Divon 1992, Wollmann 1998).

Seit den sechziger Jahren wurde der Begriff der intrauterinen Wachstumsretardierung besonders hinsichtlich Geburtsgewicht und –länge verwendet, welche jeweils unterhalb der 10. Perzentile der Norm für das Gestationsalter liegen. Aber auch Indizes (z.B. Ponderal-Index) oder Längenbestimmungen (z.B. Kopfumfang) wurden zur Zuordnung genutzt (Crane und Kopta 1980).

Diese Parameter beschreiben die zu erfassende Problematik allerdings nur unzureichend. So können Kinder mit einem genomisch determinierten Gewicht im oberen Perzentilenbereich eine erhebliche Wachstumseinschränkung aufweisen, ohne zur intrauterin wachstumsretardierten Gruppe korrekt zugeordnet zu werden. Auf der anderen Seite kann eine ebenfalls falsche Einordnung von bereits laut Erbinformation leichten und kleinen Kindern zu der wachstumsretardierten Gruppe erfolgen (Morales-Rosello 1999).

Neben akuten, d.h. klinisch auffälligen und folglich therapiebedürftigen Schädigungsmustern in der Neugeborenenperiode mit erheblich höherer perinataler Mortalität aufgrund von Hypoglykämie, Hypokalziämie mit resultierender erhöhter Krampfbereitschaft, Immundefizienz oder Polyglobulie weisen immer mehr Erkenntnisse auf die ebenfalls überragende Bedeutung der intrauterinen Beeinträchtigung für das spätere Erwachsenenalter und dessen Erkrankungen hin (Wollmann 1998). So zeigen intrauterin wachstumsretardierte Neugeborene im Vergleich zu normalgewichtigen (NW-) neben neurologischen (Kjellmer et al. 1992) auch ein deutlich erhöhtes Risiko für Erkrankungen des Herzkreislaufsystems und Stoffwechsels (Barker 1994, Taittonen et al. 1996). In epidemiologischen Untersuchungen wurde die Korrelation zwischen einer Wachstumsretardierung und einer frühzeitigen, bereits präpubertär auftretenden arteriellen Hypertonie mit deren Komplikationen Myokardinfarkt und Schlaganfall (Tolcos und Rees 1997, Godfrey und Barker 2000) sowie Diabetes mellitus Typ 2 aufgrund

von Insulinresistenz und Hypercholesterinämie nachgewiesen (Wollmann 1998, Ozanne und Hales 1999). Als ursächlich gilt eine intrauterine Programmierung („programming“- Lucas 1991) während einer sensitiven Periode aufgrund der Beeinträchtigung der Substratzufuhr mit resultierenden Langzeitveränderungen des neuroendokrinen Status (Reynolds und Redmer 2001). Diese günstige fetale Kurzzeitüberlebensstrategie zieht offensichtlich permanent ungünstige Auswirkungen auf Struktur, Physiologie und Metabolismus mit den o. g. Erkrankungen nach sich (Godfrey und Barker 2000).

1.1. Beurteilung des intrauterinen Wachstums

Die Beurteilung von Körperlänge und -gewicht eines Neugeborenen sowie seine Zuordnung zu einer Gruppe mit möglicher Wachstumsretardierung macht den Vergleich mit seiner Vergleichspopulation notwendig. In einer Vielzahl von Studien wurde der Standard für intrauterines Wachstum sehr unterschiedlich und mit bis zu 500 g Differenz des Körpergewichtes definiert (Wollmann 1998, Moore 2001). Einflussfaktoren sind ethnische Zugehörigkeit, sozialer wie ökonomischer Status oder auch die Meereshöhe (Pollack und Divon 1992, Kramer et al. 2000).

Das am häufigsten verwendete System teilt in eine „symmetrische“ (harmonische) und eine „asymmetrische“ (disharmonische oder hypoplastische) Wachstumsretardierung ein. Das Verhältnis des Auftretens der beiden Formen beträgt ungefähr 1:3, wobei die Übergänge zwischen diesen nicht in jedem Fall klar abgrenzbar sind (Thordstein 1991, Wollmann 1998).

1.1.1. Die symmetrische Wachstumsretardierung

Bei der „symmetrischen“ Wachstumsretardierung liegen alle Körpermaße (Gewicht, Länge, Kopfumfang) meist in gleichem Maße unterhalb der 10. Perzentile der Norm für das Gestationsalter. Der Gewichtsindex (Körpergewicht/Körperlängen-Quotient) ist somit nicht herabgesetzt. Häufig kommt es deshalb bei der Bestimmung des Gestationsalters durch Ultraschall zu Fehleinschätzungen.

Es handelt sich bei der symmetrischen Wachstumsretardierung um eine Gedeihstörung, die bereits in der Frühschwangerschaft einsetzte. In Abhängigkeit von der pathophysiologischen Ursache ist die Zellteilung und / oder das Zellwachstum unabhängig von der Versorgung mit Nährstoffen gestört. Postnatales Aufholwachstum wird selten beobachtet (Wollmann 1998).

Ätiologisch kommen genetisch bedingte Störungen (z.B. Galaktosämie), Chromosomenaberrationen (z.B. Trisomien), mütterliche gastrointestinale Erkrankungen (M. Crohn, Kurzdarmsyndrom), Infektionen (AIDS, Tuberkulose, Rötelvirus-Infektionen), schwere Herz- (Fallot) oder Systemerkrankungen (systemischer Lupus erythematodes, Malignome, Anämien) sowie Genussmittelabusus der Mutter (Alkohol, Nikotin) in Betracht (Thordstein 1991). Zigarettenrauchen stellt in den entwickelten Ländern die mit Abstand häufigste Ursache der symmetrischen Wachstumsretrardierung dar (Friedman 1992).

Gehäuft werden Fehlbildungen bei dieser Form der Wachstumseinschränkung beobachtet.

1.1.2. Die asymmetrische Wachstumsretardierung

Die häufigere „asymmetrische“ Wachstumsretardierung (aIUWR) entwickelt sich im 3. Trimenon. Aufgrund einer eingeschränkten funktionellen Kapazität der Plazenta kommt es dabei in zunehmenden Maße zur unzureichenden Nährstoffversorgung und schließlich auch vermehrt zu hypoxischen Zuständen des Feten, dessen Substrat- und Sauerstoffbedarf in den letzten Schwangerschaftswochen deutlich ansteigt. Diese Gedeihstörung kann deshalb auch zur Totgeburt führen (Wollmann 1998). Da es sich meist um eine extrinsische Störung mit prinzipiell normaler Wachstumspotenz des Feten handelt, wird postnatal häufig ein begrenztes Aufholwachstum beobachtet (Chiswick 1985).

Sowohl die Körperlänge als auch der Kopfumfang sind bei dieser Form der Wachstumsretardierung im Gegensatz zum Körpergewicht nur wenig reduziert. Der Gewichtsindex ist hier herabgesetzt. Die Zellzahl ist im Gegensatz zu der der symmetrischen Wachstumsretardierung nicht vermindert, wohl aber das Zellwachstum (Neerhof 1995). Von der Norm weichen besonders die Organgewichte von Leber, Milz, Thymus und der Nebennieren ab, während sich das Gehirngewicht nahezu im Normbereich (sog. „brain sparing-phenomenon“) befindet (Crane und Kopta 1980, Thordstein 1991). Für die aIUWR kennzeichnend ist ein gegenüber eutrophen Neugeborenen erhöhter Gehirn/Leber-Quotient (Fanaroff und Martin 1992).

Ätiologisch stehen neben der Proteinunterernährung (20 % der Graviditäten in den Entwicklungsländern), mütterlichen Gefäßerkrankungen (Gestose, arterielle Hypertonie) und Mehrlingsschwangerschaften besonders die Plazentainsuffizienz als die dominierende aIUWR-Ursache in den entwickelten Staaten im Vordergrund (Keller und Wiskott 1991, Behrman et al. 1996, Ozanne und Hales 1999).

1.2. Die Plazentainsuffizienz - Hauptursache für die asymmetrische intrauterine Wachstumsretardierung

Die optimale, der genomischen Vorgabe entsprechende fetale Entwicklung ist an eine effiziente plazentare Funktion hinsichtlich der Nährstoffbereitstellung, Hormonproduktion und des Gasaustausches gebunden. Dazu ist eine ausreichende und voll funktionstüchtige Zottenoberfläche mit einem an das Gestationsalter angepassten Größenwachstum der Plazenta notwendig.

Die Plazentainsuffizienz ist die Hauptursache der aIWR in den Industrieländern (Keller und Wiskott 1991). Sie wird als eine unzureichende Leistung der fetomaternalen Struktureinheit als Austausch- und Stoffwechselorgan für die heranwachsende Frucht definiert und stellt somit einen dynamischen, vom Gestationsalter abhängigen Begriff dar (Wulf 1981).

Die pathophysiologische Einteilung der Plazentainsuffizienz in eine hämodynamische, Membran- und zellulär-parenchymatöse Insuffizienz erfolgte 1981 durch Wulf. Diese Untergliederung beschreibt die Bedeutung der Plazenta als ein sowohl von der Mutter als auch vom Feten abhängiges Funktionssystem.

Bei jeder Minderdurchblutung (**hämodynamische Insuffizienz**) kommt es zur Reduktion der Austauschkapazität durch den Abbau des diaplazentaren Konzentrationsgefälles und der Verringerung der zellulären Aktivität durch ein ungenügendes Sauerstoff- und Substratangebot. Grundlage einer adäquaten uteroplazentaren Perfusion im Schwangerschaftsverlauf ist ein stetiger physiologischer Anstieg der uterinen Durchblutung mit zunehmendem Gestationsalter.

Die Uterusgesamtdurchblutung steigt zum Gewichtszuwachs des Feten exponentiell um das 10-15fache des Ausgangswertes entsprechend des O₂-Bedarfes während der Gravidität an (Moll und Künzel 1974). Die entscheidenden Größenveränderungen finden dabei im 3. Trimenon statt. Die Perfusionserhöhung wird durch eine 30-40 %ige Steigerung des maternalen Herz-Zeit-Volumens, eine starke Reduktion des uterinen Gefäßwiderstandes und eine erhöhte Gefäßdichte erreicht (Assali et al. 1978). Auslöser der Adaptationsvorgänge sind u.a. vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF), Fibroblastenwachstumsfaktoren (FGF), Plazentawachstumsfaktor (PIGF), Angiopoietin und Prostaglandine. Diese angiogenetischen und andere Faktoren interagieren mit lokalen Vasodilatoren wie NO und koordinieren so pla-

zentare Angiogenese und Perfusion (Wulf 1981, Reynolds und Redmer 2001, Helske et al. 2001).

Die uteroplazentare Durchblutung ist eng an den mütterlichen systemischen Blutdruck gekoppelt, d. h. sie weist keine Autoregulation auf. So führen ein medikamentös oder durch maternale Hypoxie hervorgerufener erhöhter Sympathikotonus aufgrund der α -adrenergen Kontrolle des uterinen Strombetts wie auch mütterliche Blutdruckabfälle bei anaphylaktischen Reaktionen oder hämorrhagischem Blutverlust direkt zu bedrohlichen plazentaren Minderperfusionen (Keller und Wiskott 1991).

Die aktiven Zelleistungen der Plazenta sind an funktionstüchtige und in genügender Anzahl pro Volumeneinheit vorkommende Trophoblasten gebunden. Bei der **zellulärparenchymatösen Insuffizienz**, z.B. bei einer Vaskulopathie auf dem Boden eines maternalen Diabetes mellitus oder einer EPH-Gestose, finden sich vermehrt devitalisierte, bindegewebig umgewandelte Zottenstrukturen. Die zelluläre Insuffizienz zeigt sich in einer veränderten synzytialen Enzymausstattung, einer reduzierten plazentaren Syntheseleistung und einer verringerten Transferrate aktiv transportierter Stoffe (Wulf 1981, Mitra et al. 2000, Parra et al. 2001).

Innerhalb der Plazenta lösen sich nach der 16. Schwangerschaftswoche vermehrt die Synzytiotrophoblasten auf, wodurch eine deutliche Abnahme der Diffusionsdistanz zwischen fetalen und maternalen Gefäßen mit besserem Gas- und Substrataustausch entsteht (Keller und Wiskott 1991). **Die Membraninsuffizienz** zeigt Devitalisierungen der synzytiokapillären Membran, die zu einer erheblichen Erhöhung der Diffusionsstrecke sowie zur Verringerung von Diffusionsgeschwindigkeit und Austauschfläche führen und folglich eine reduzierte plazentare Austauschkapazität bewirken.

Diese Form der Plazentainsuffizienz wurde bei Villitiden unklarer Genese und massiven perivillösen Fibrindepositionen gefunden. Verdickte Plazentarmembranen werden auch bei Diabetes mellitus und Rhesusinkompatibilitäten beobachtet (Altemani 1992).

Die Ursachen dieser oft fließend ineinander übergehenden Insuffizienztypen sind multipel und reichen über Gestosen mit vaskulären Schäden und Fibrosierung größerer Plazentaareale, exogenen Noxen, genetischen Defekten, größeren Chorionangiomen und einer singulären Umbilikalarterie bis zu Infarkten und partiellen Lösungen der Plazenta (Robson und Chang 1995).

1.3. Der perinatale Hirnenergiestoffwechsel und die Hirndurchblutungsregulation

Die ungestörte Funktion des Gehirns ist neben einem ausreichenden Angebot an Sauerstoff aufgrund seiner begrenzten Speicherkapazität von der ständigen Versorgung mit Glukose über das Blut abhängig. Energetische und biosynthetische Prozesse der Neurone und Gliazellen des Gehirns verbrauchen permanent Energie, die hauptsächlich durch den Abbau von Glukose bereitgestellt wird. Die Ontogenese spielt dabei, wie weiter unten erläutert, eine wesentliche Rolle hinsichtlich der Substratutilisation für den cerebralen Energiemetabolismus.

Die Glykolyse (Embden-Meyerhof-Weg) ist eine Folge von im Cytosol stattfindenden Reaktionen bei denen Glukose zu Pyruvat umgewandelt wird. Nach der oxidativen Decarboxilierung zu Acetyl-CoA wird dieses dann unter aeroben Bedingungen in den Mitochondrien in den Citratzyklus (Krebszyklus) eingeschleust und vollständig zu CO_2 und H_2O oxidiert. Das entstandene NADH_2 und FADH_2 wird in der anschließenden mitochondrialen Atmungskette zur Energiegewinnung genutzt. Dabei ist die durch den Elektronentransfer freiwerdende Energie an die Synthese von ATP gekoppelt, welches die Grundlage aller energieabhängigen Prozesse im Gehirn darstellt (Buddecke 1989).

Die Glykolyse findet sowohl unter aeroben wie aneroben Verhältnissen statt, hingegen sind die mitochondrialen Reaktionen an die Anwesenheit von O_2 gebunden. Ist Sauerstoff nicht verfügbar, erfolgt die Umwandlung von Pyruvat zu Laktat, womit aus einem Mol Glukose lediglich zwei Mol ATP entstehen. Dies entspricht 1/19 der unter physiologischen, aeroben Bedingungen gewonnenen 38 Mol ATP. Im Falle einer oxidativen Laktatmetabolisierung, die, wie weiter unten ausgeführt, im Gehirn von Neonaten nachweisbar ist, sieht die Energiebilanz entschieden anders aus. Kalkuliert man für 1 Mol NADH_2 3 Mol ATP und für 1 Mol FADH_2 2 Mol erhaltenes ATP in der Atmungskettenphosphorylierung (Buddecke 1989), so werden bei Verbrennung von Laktat insgesamt 18 Mol ATP gewonnen.

Energiespeicher des Gehirns sind neben ATP insbesondere das Creatinphosphat, welches zur kurzfristigen Energiebereitstellung dient, sowie ADP und AMP. Diese Substanzen wirken über die Creatinphosphokinase- und Adenylatkinase-Gleichgewichtsreaktionen modulierend in Situationen hohen ATP-Bedarfes (Erecinska und Silver 1989). In einer Vielzahl von Untersuchungen konnte der deutlich schnellere Abfall der cerebralen Creatinphosphat-Konzentrationen im Vergleich zu den Adeninnukleotiden in den Zuständen inadäquater ATP-Produktion nachgewiesen werden (Vannucci 1990; Lorek et al. 1994).

Mit der Geburt vollzieht sich eine radikale Umstellung des Energiestoffwechsels, bei dem das Neugeborene von einer absoluten Abhängigkeit des Feten gegenüber dem mütterlichen

Substrat- und dabei insbesondere Glukoseangebot zu einer absoluten Unabhängigkeit mit der Notwendigkeit einer suffizienten Eigenregulation des Metabolismus wechselt. Insbesondere die Etablierung und Aufrechterhaltung einer Euglykämie mit einer adaptierten Versorgung des Gehirns, das den mit Abstand größten Glukoseverbraucher des Organismus darstellt (60 - 80 % der hepatischen Glukoseproduktion [Behrman et al. 1996]), kann für den Neonaten in der postpartalen Phase kritisch werden (Volpe 1987). Eine Vielzahl von Regulationsmechanismen wie Insulin- und Glucagonspiegel, Glukoneogeneserate und –substratangebot oder Katecholaminkonzentrationen beeinflussen den Blutzuckerspiegel.

In mehreren Studien konnten niedrigere arterielle Glukosekonzentrationen bei Neonaten mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung im Vergleich zu ihren normalgewichtigen (NW-) Artgenossen bzw. Wurfgeschwistern nachgewiesen werden (DeRoth und Downie 1978, Bauer et al. 1998^a). Als Ursachen werden neben geringeren Fett- und Glykogenreserven insbesondere auch eine verringerte Glukoneogeneserate angesehen (DeLeeuw und DeVries 1976, Kliegman 1989). Dies wird durch eine reduzierte Aktivität von Glukoneogenesenzymen, wie der Phosphoenolpyruvatdecarboxykinase, in der Perinatalperiode untermauert (Girard 1985). Auch die bei aIUWR-Neonaten vorhandene geringere Muskelmasse, welche zudem noch eine Insulinresistenz aufweist, führt bei normaler Produktion der β -Zellen des Pankreas zu einer relativen Hyperinsulinämie mit nachfolgender Hypoglykämie (Cowett und Stern 1987, Godfrey und Barker 2000).

Das Gehirn des Neugeborenen metabolisiert art- und reifungsspezifisch neben Glukose weitere Substrate zur Energiegewinnung (Vannucci und Yager 1998), was eine wichtige Adaptation an physiologische und pathologische Hungersituationen nach dem Abnabeln darstellt. So werden neben Glukose im Gehirn von Neonaten insbesondere Laktat und die Ketonkörper β -Hydroxybutyrat und Acetoacetat zur Energiegewinnung genutzt (Levitsky et al. 1977, Hellmann et al. 1982, De L Costello et al. 2000), welche nach Metabolisierung zu Acetyl-CoA in den mitochondrialen Krebszyklus eingeschleust werden. Flecknell konnte 1989 bei neugeborenen, nichtanästhesierten Ferkeln in Nahrungskarenz einen 10 %igen Anteil von Laktat und einen 55 %igen von Glukose an der cerebralen Energieproduktion aufzeigen. Auf weitere Substrate wie Ketonkörper oder Aminosäuren entfielen nochmals 35 %. Spezielle Transportcarrier für Laktat und Ketonkörper konnten im Gehirn neugeborener Ratten nachgewiesen werden (Vannucci und Yager 1998). Allerdings stehen in der unmittelbaren Neugeborenenperiode (bis 6 h postpartal) nur in einem geringen Umfang Ketonkörper zur Energiegewinnung zur Verfügung (Persson et al. 1978, Behrman et al. 1996). Diese zeigen erst 6-12 h nach Geburt einen deutlichen Anstieg (Girard 1985, De L Costello et

al. 2000). Laktat weist hingegen perinatal erhöhte Spiegel auf und kann bei Hypoglykämie nach Oxidation zu Pyruvat bis über die Hälfte zum cerebralen oxidativen Metabolismus beitragen (Hellmann et al. 1982). Dies betrifft insbesondere die ersten Stunden nach der Geburt, in denen Glukoneogenese und Ketogenese qualitativ gering ausgeprägt sind (Medina 1985).

Die Hirndurchblutung wird im Wesentlichen von zwei Größen bestimmt – dem cerebralen Perfusionsdruck (Differenz von cerebralarteriellem Mitteldruck und intracerebralem Druck) und dem cerebrovaskulären Widerstand.

In einer Vielzahl von u. g. Studien sind eine Reihe von Mechanismen untersucht worden, welche neben der allgemein bekannten und bereits bei Frühgeborenen eingeschränkt funktionstüchtigen Autoregulation (Greisen 1997), die eine intrinsische Reaktion der präarteriellen Arterien- und arteriellen Muskelzellen auf Dehnung und Erschlaffung durch Druck im Gefäßlumen darstellt, maßgeblich für die Hirndurchblutungsregulation bei Neugeborenen verantwortlich sind.

Eine wichtige Funktion nehmen endogene Opioide ein, die durch cerebrale perivaskuläre Nerven freigesetzt und in der cerebrospinalen Flüssigkeit nachgewiesen werden können. Wesentliche Freisetzungssstimuli stellen dabei insbesondere arterielle pO_2 -, pCO_2 - sowie Blutdruckveränderungen dar (Benyo und Wahl 1996). Nach Bindung an spezifische Rezeptoren modulieren sie die Funktion weiterer vasoregulativer Faktoren wie Adenosin und Prostaglandine, des NO- oder des sympathischen Nervensystems, das im Gegensatz zum adulten Menschen und Tier eine Rolle bei der cerebralen Durchblutungsregulation beim Neugeborenen zu spielen scheint (Greisen 1992). Met- und Leu-Enkephalin induzieren während einer Hypoxie oder Hyperkapnie bei neugeborenen Ferkeln eine Dilatation, Beta-Endorphin eine Vasokonstriktion der pialen Arterien (Benyo und Wahl 1996, Armstead 1998^b).

Der Erforschung der Arachidonsäuremetabolite hinsichtlich ihrer regulatorischen Eigenschaften auf den cerebralen Blutfluss wurde seit 1985 viel Aufmerksamkeit gewidmet. Es konnten die vasodilatatorischen Wirkungen von PGE_2 , PGF_{2a} und PGI_2 sowie das vasokonstriktori-sche TxA_2 bei neugeborenen Ferkeln nachgewiesen werden (Aranda et al. 1993). Umfangreiche Untersuchungen wurden dazu insbesondere durch die Applikation von Cyclooxygenase-(Prostaglandinsynthese-)Hemmern wie Indomethazin und Ibuprofen durchgeführt (Chetomb et al. 1990, Armstead et al. 1991, Li et al. 1997). So konnte die herausragende Bedeutung der Prostaglandine bei der Hirndurchblutungsregulation Neugeborener durch Cyclooxygenasehemmung und nachfolgender Dilatation der pialen Arterien dargestellt werden. Außerdem wurden Prostaglandin-vermittelte und durch Vasopressin verhinderte Tonusverluste von

Gefäßmuskelzellen durch Depolarisation über ATP- (K_{ATP}) und kalziumabhängige (K_{Ca}) Kaliumkanäle nachgewiesen (Armstead 1999, Salvucci und Armstead 2000).

Adenosin spielt bei neugeborenen Ferkeln ebenfalls eine wichtige regulatorische Rolle für die cerebrale Perfusion (Laudignon et al. 1990). Dabei scheint keine direkte dilatatorische, sondern eine permissive Funktion des Adenosins bei einer Hypoxie-induzierten cerebralen Gefäßerweiterung zu bestehen (DiGeronimo et al. 1998), welches u.a. an die Freisetzung des vasodilatatorisch wirksamen Stickoxids gekoppelt ist (Shin et al. 2000).

Weitere Modulatoren des cerebralen, hier insbesondere pialen arteriolen Gefäßtonus, sind CO und NO, wobei die Bedeutung von Stickoxid beim neugeborenen im Vergleich zum juvenilen Schwein erheblich geringer ist (Zuckerman et al. 1996). Diese parakrinen Mediatoren entfalten ihre Wirkung insbesondere über die bereits erwähnten K_{Ca} -Kanäle und bewirken bei neugeborenen Ferkeln während einer Hypoxie eine Vasodilatation (Leffler et al. 1999).

Der arterielle pO_2 und pCO_2 korrelieren eng mit der cerebralen neonatalen Perfusionsregulation. So verursachen eine Hypoxie und / oder Hyperkapnie direkt bzw. über die oben beschriebenen Modulatoren und Mechanismen in einem komplexen und bisher noch nicht vollständig verstandenen Zusammenwirken eine Freisetzung von second messengern wie cAMP oder cGMP und damit eine cerebrale Vasodilatation. Eine Aktivierung von Kaliumkanälen der glatten Gefäßmuskelzellen führt zu einem K^+ -Efflux mit nachfolgender Hyperpolarisation, was wiederum ein Schließen spannungsabhängiger Kalziumkanäle und damit eine Abnahme des cerebrovaskulären Widerstandes bewirkt (Armstead 1997, Armstead 1998^a, Leffler et al. 1999). Die daraus resultierende cerebrale Perfusionserhöhung ermöglicht so ein bedarfsadaptiertes Sauerstoffangebot.

1.4. Das Ferkel als Tiermodell zur Untersuchung der perinatalen Hirnperfusion und des cerebralen Energiemetabolismus

Das Ferkel ist ein seit den sechziger Jahren häufig verwendetes Tiermodell zur Untersuchung des cerebralen Metabolismus und Blutflusses sowie der Pathogenese der perinatalen Hirnschädigung. Dies hat folgende Ursachen:

Neugeborene Ferkel zeigen eine Vielzahl von Ähnlichkeiten in der prä- und perinatalen Hirnreifung und Hirnmassenentwicklung gegenüber dem menschlichen Neonaten (Raju 1992, Lorek et al. 1994) und sind wie diese perinatale Hirnentwickler (Dobbing 1972). Die cerebralen Perfusionscharakteristika sind weitgehend mit denen des menschlichen Neugeborenen iden-

tisch; gleiches trifft für Gefäßarchitektur und neuronale Dichte zu (Harada et al. 1991). Die grundlegenden Veränderungen im Energiestoffwechsel des zentralen Nervensystems bei perinatalen Komplikationen stimmen bei neugeborenen Ferkeln und Menschen überein (Lorek et al. 1994). Sowohl beim neonatalen Schwein als auch Menschen sind die aIUWR-Charakteristika mit fetaler Wachstumsbeeinträchtigung der parenchymatösen Organe Leber, Milz und Niere sowie ein nahezu im Normbereich liegendes Gehirngewicht mit einem folglich erhöhter Gehirn/Leber-Quotient als das pathognomonische Kriterium nachweisbar (Bauer et al. 1998^b).

Das natürliche Auftreten von intrauterin asymmetrisch wachstumsretardierten Ferkeln innerhalb eines Wurfes (Book und Bustad 1974) ermöglicht die Nutzung dieser Spezies in tierexperimentellen Arbeiten zu Fragen der cerebralen Auswirkung der aIUWR hinsichtlich Stoffwechsel und Durchblutungsregulation im Neugeborenenalter. Aber auch praktische Gründe wie die geeignete Größe, die umfangreiche Instrumentierungen bei relativ günstigen Kosten und guter Verfügbarkeit erlaubt, spielen für den Einsatz der Tiere eine wesentliche Rolle.

1.5. Eigene Aufgabenstellung

Die kontinuierliche und adäquate Versorgung des Gehirns mit Sauerstoff und Substraten für einen jederzeit suffizienten Energiestoffwechsel ist die entscheidende Voraussetzung für die Sicherung der Vitalfunktionen des Gesamtorganismus.

Der perinatale Sauerstoffmangel stellt beim Geburtsvorgang selbst, danach infolge verminderter Anpassungsfähigkeit des respiratorischen Systems bzw. bei respiratorischer Insuffizienz z.B. nach Mekoniumaspiration (erhöhtes Risiko bei aIUWR) oder infolge einer angeborenen Zwerchfellhernie auftretend, eine schwerwiegende Bedrohung des Feten und Neugeborenen dar. Bei entsprechender Intensität und Dauer können Akutkomplikationen wie Krampfanfälle oder intracerebrale Blutungen hervorgerufen werden, welche bei wachstumsretardierten Neugeborenen zusätzlich eine erhöhte Inzidenz aufweisen (Odden et al. 1989). Dies wiederum kann lebenslange psychomentele und motorische Behinderungen nach sich ziehen (Gahr 1994) .

Die Kenntnisse der Pathomechanismen von perinatalen Komplikationen und postnatalen Anpassungsstörungen stellen die Grundlage für die Entwicklung von Behandlungsstrategien in der Neonatalperiode insbesondere von intrauterin wachstumsretardierten Kindern dar. Sie sind aufgrund einer 3-5fach erhöhten perinatalen Sterblichkeitsrate derartiger Lebendgebo-

rener im Vergleich zu normalgewichtigen Reifgeborenen sowie eines 3fach erhöhten Anteils von Kindern mit aIWR unter den Frühgeborenen von herausragender sozioökonomischer Bedeutung (Robson und Chang 1995, Wollmann 1998). Außerdem handelt es sich bei 30 % aller am plötzlichen Kindstod (SIDS) verstorbenen Säuglinge um aIWR- Kinder (Hoffmann und Bakketeig 1984).

Bisher ist noch kein experimenteller Vergleich der lokalen Hirndurchblutung und des cerebralen Energiestoffwechsels von neugeborenen aIWR- und NW-Ferkeln mit breiter Kennzeichnung der kardiovaskulären Reaktionen unter den Bedingungen einer moderaten normo- und hyperkapnischen Hypoxie erfolgt. Die Untersuchung dieser wesentlichen Komponenten einer peri- und neonatalen Asphyxie könnte für die Aufklärung der Pathogenese von frühkindlichen Hirnschäden bei wachstumsretardierten Neonaten vom Typ der in unseren Breiten häufigen aIWR wesentlich sein.

Das Ziel dieser experimentellen Studie war es, an einem kliniknahen Tiermodell den Einfluss von moderater normo- und hyperkapnischer Hypoxie auf die cerebralen Stoffwechselvorgänge und die Regulationsmechanismen der Perfusion am ersten postpartalen Tag bei neugeborenen Ferkeln zu untersuchen. Dabei sollte der Einfluss von aIWR auf diese cerebralen Grundfunktionen dargestellt werden. Für die Charakterisierung möglicher metabolischer Veränderungen im Gehirn und eine etwaige Identifizierung von Gebieten mit herabgesetzter Toleranz gegenüber moderater normo- und hyperkapnischer Hypoxie wurden die Metabolite des Energiestoffwechsels ATP, Creatinphosphat, Glukose und Laktat sowie die regionale cerebrale Durchblutung bestimmt.

In Voruntersuchungen (Bauer et al. 1998^a) konnten bei neugeborenen aIWR-Ferkeln übereinstimmende Werte des Herzminutenvolumens, bezogen auf das Körpergewicht, und der Hirndurchblutung im Vergleich zu normalgewichtigen Wurfgeschwistern nachgewiesen werden. Wegen des bei aIWR-Neonaten resultierenden höheren cerebralen Anteils am zirkulierenden Blutvolumen und am oxidativen Gesamtmetabolismus sollte die Hypothese geprüft werden, daß neugeborene aIWR-Ferkel während einer moderaten normo- und hyperkapnischen Hypoxie - als klinisch relevante respiratorische Belastungssituationen - an kritische Grenzen der Regulationskapazität der cerebralen Versorgung mit Beeinträchtigung des Hirnenergiestoffwechsels stoßen.

2. Material und Methode

2.1. Die Versuchstiere

Die verwendeten Versuchstiere waren Ferkel beiderlei Geschlechts der Kreuzung Deutsches Land- und Edelschwein (Pietrain 50:50). Das Lebensalter lag zwischen neun und siebzehn Stunden. Die Geburt der Tiere wurde veterinärmedizinisch überwacht.

Die neugeborenen Ferkel wurden nach dem Vitalitätsscore für Ferkel (DeRoth und Downie 1978) hinsichtlich Atmung, Herzfrequenz, Hautfarbe, Saugen und Laufen eingeschätzt. Für die Versuche wurden nur Tiere mit einem Score größer sieben verwendet.

Die Einteilung der Schweine erfolgte in eine Gruppe NW-Ferkel mit einer Körpermasse zwischen 1350 und 1850 g und eine Gruppe aIWR-Ferkel, deren Körpermasse zwischen 740 g und 850 g lag und der 5.-10. Gewichtsperzentile entsprach. Die verwendete Klassifizierung wurde dabei von früheren Untersuchungen an Tieren der gleichen Population übernommen (Bauer et al. 1989, 1998^b).

Für den Transport der Tiere von der Tierzuchtanlage zum Labor wurde ein thermostabiler Transportinkubator verwendet.

2.2. Der Versuchsablauf

2.2.1. Die Vorbereitungen

Bei allen Experimenten handelte es sich um Akutversuche. Unter erhaltener Spontanatmung wurde eine Inhalationsnarkose mit einem Lachgas-Sauerstoff-Gemisch im Verhältnis von 2:1 und einer 2,5 %igen inspiratorischen Isoflurankonzentration über Maske eingeleitet und der Anteil des volatilen Anästhetikums nach ca. 5 min auf 1,0 Vol.% gesenkt. Im Folgenden waren chirurgische Manipulationen an den neugeborenen Ferkeln durchführbar. Zur weiteren Schmerzreduktion erfolgte vor der Durchführung von Hautschnitten die lokale Applikation von 2 %igem Lidocain.

Nach Rückenlagerung des Tieres wurden in stets gleicher Weise folgende Instrumentierungen ausgeführt:

Über einen in die Vena jugularis externa sinistra eingebrachten und in die Vena cava superior vorgeschobenen Katheter von 0,8 mm Durchmesser erfolgte die Gabe von Medikamenten,

der kontinuierliche Flüssigkeitsersatz (Vollelektrolytlösung E 153, Bernburg Deutschland) mit 5 ml/h sowie die Applikation von Ersatzblut zum Ausgleich der Verluste durch Blutprobenentnahmen. Dieses wurde vorher von einem Geschwistertier gewonnen. Das Versuchstier wurde mit 0,2 mg/kg KG Pancuronium i.v. pro Stunde relaxiert.

Nach erfolgter Tracheotomie wurde ein Trachealtubus (12-16 Charr) inseriert und das Ferkel volumenkontrolliert beatmet (Servoventilator 900 C, Siemens-Elema, Schweden). Zielgrößen waren ein arterieller pO_2 von >90 mmHg und ein pCO_2 von 35–40 mmHg. Die Beatmung wurde durch eine kontinuierliche endexpiratorische CO_2 -Messung (CO_2 -Analyzer 930, Siemens-Elema, Schweden) kontrolliert.

Drei intrakutane Nadeleinstichelektroden wurden zur EKG-Aufzeichnung (HSE Eka-Puls) angelegt. Über die rechte Arteria femoralis wurde ein Katheter mit 0,8 mm Durchmesser bis in die Aorta abdominalis vorgeschoben und zur Registrierung des arteriellen Blutdrucks (Statham-Druckwandler, HSE DBA DC Bridge Amplifier Typ 660, Statham Instruments Puerto Rico) und Blutprobengewinnung (Hämatokrit, Hämoglobin, Blutgase, Glukose, Laktat, Referenzblutprobe) genutzt. Eine Thermodilutionssonde von 0,8 mm Durchmesser wurde über die linke Arteria femoralis zur Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV BN 7206, August Fischer, Deutschland) eingebracht. Ein 0,8 mm Katheter zur Applikation der Farbmikrosphären für die Bestimmung der regionalen Durchblutung wurde über die rechte Arteria carotis communis in den linken Ventrikel vorgeschoben. Eine Thermosonde, welche durch Kopplung an einen Thermostat und eine Wärmelampe die Konstanthaltung der Körperkerntemperatur bei $38 \pm 0,2$ °C ermöglichte, wurde rektal inseriert.

Nach Umlagerung des Ferkels auf den Bauch wurde die Schädelkalotte über ein Bohrloch von 3 mm Durchmesser 4 mm caudal der großen Fontanelle trepaniert. Nach Punktion des Sinus sagittalis superior erfolgte die Anlage eines Katheters zur hirnvenösen Blutanalyse mit einem Durchmesser von 0,5 mm, der bis in den Confluens sinuum vorgeschoben wurde.

Zur Aufzeichnung der biophysikalischen Größen wurde ein Vielkanal-Polygraph (MT95K2, Astromed GmbH, Rodgau, Deutschland) verwendet. Gleichzeitig wurden die Parameter auf Laborcomputer gespeichert.

Nach Beendigung der chirurgischen Instrumentierungen folgte eine einstündige Ruhephase, bei der die inspiratorische Isoflurankonzentration auf 0,25 % gesenkt wurde. Die analgetische Komponente der Inhalationsanästhesie Lachgas blieb mit einem 66 %igen Anteil in der Inspirationsluft unverändert.

2.2.2. Die Versuchsdurchführung

Nach der einstündigen Ruhepause folgte bei allen Versuchsreihen eine einstündige, die Gesamtserie charakterisierende spezifische Kontroll-, normo- bzw. hyperkapnisch-hypoxische Versuchsphase mit anschließender dreistündiger Beobachtung der Erholungsperiode (Abbildung 2.1.). Nach dem intravitalen Einfrieren der Gehirne stand am Ende deren Aufarbeitung.

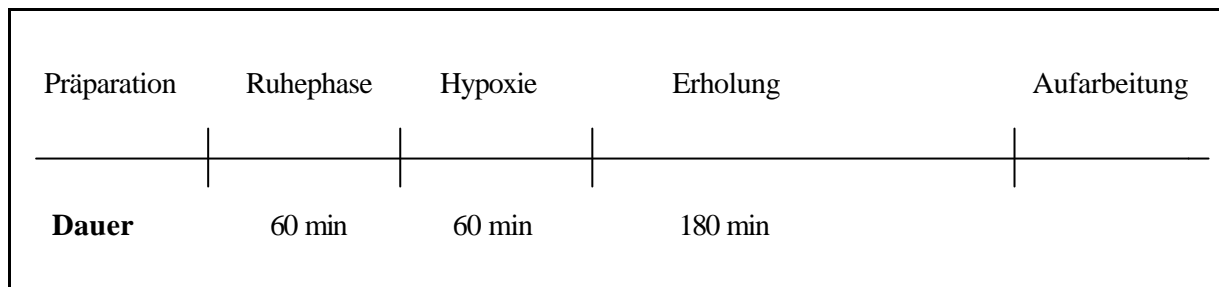


Abb. 2.1. Allgemeiner Versuchsablauf

Am Ende der einstündigen Ruhephase wurden vor dem Beginn der spezifischen Versuchsphase die arteriellen und hirnvenösen Blutwerte (Hb, Hk, Glukose, Laktat, Blutgase), die Vitalparameter (arterieller Blutdruck, Herzfrequenz, Herzminutenvolumen) bestimmt und die Mikrosphären (s.u.) appliziert. Diese Parameter dienten als Ausgangswerte. Die gleichen Bestimmungen bzw. Injektionen der Mikrosphären fanden auch nach 10 bzw. 45 min spezifischer Versuchsphase sowie nach 60 und 180 min Reoxygenierung statt.

	scheinoperiert	normokapnische Hypoxie	hyperkapnische Hypoxie
N₂O/O₂/CO₂/ N₂- Relation	2:1:0:0	2:0,5:0:0,5	2:0,5:0,4:0,1
p_aCO₂ (mmHg)	35-40	35-40	70-80
S_aO₂ (%)	96-100	40-50	40-50

Tabelle 2.1. Protokoll der spezifischen Versuchsphase der untersuchten Ferkelgruppen

Die spezifische Versuchsphase unterschied sich hinsichtlich der Beatmungsparameter (Tabelle 2.1.). Keine Unterschiede der Werte waren zwischen der Ruhephase und der spezi-

fischen Versuchsphase der scheinoperierten („scheinop.“) Kontrollgruppen vorhanden, während bei den normokapnischen („nor. Hyp.“) Hypoxieserien der FiO_2 , bei den hyperkapnischen („hyp. Hyp.“) zusätzlich der FiCO_2 entsprechend des Protokolls verändert wurden.

Der Belastungsperiode folgte eine dreistündige Erholungsphase, die eine Angleichung der Beatmungsparameter an physiologische Verhältnisse mit einem Lachgas/Sauerstoff-Verhältnis von 2:1, einer arteriellen Sauerstoffsättigung von 96-100 % sowie einem p_aCO_2 von 35-40 mmHg beinhaltete.

Im Anschluss daran wurden die Gehirne intravital eingefroren (Ponten et al. 1973). Dazu diente flüssiger Stickstoff, der über einen Plastiktrichter auf die Schädelkalotte appliziert wurde. Dies bewirkte ein sukzessives Einfrieren des Gehirns. Während dieses ca. 20 min dauernden Vorganges wurden die Beatmungs- und Vitalparameter kontrolliert.

Anschließend wurde durch Applikation von ~ 5 ml gesättigter Kaliumchloridlösung ein Herzstillstand induziert. Das Körpergewicht und die Organgewichte wurden bestimmt. Nach dem Dekapitieren fand die Aufarbeitung der Gehirne zur Ermittlung der regionalen Hirnperfusion und der Energiestoffwechselmetabolite (siehe 2.3.) statt. Ein Teil der Ferkelköpfe wurde in einem Tiefkühlschrank bei - 80 °C zwischengelagert.

2.3. Die Aufarbeitung der Ferkelgehirne zur Bestimmung der Energiemetabolite und der regionalen Perfusion

2.3.1. Die Hirnpräparation

Nach dem Dekapitieren und Transport der eingefrorenen Köpfe erfolgte in einem Kühlraum die Anfertigung von ca. 8 mm dicken Koronarschnitten mittels einer Bandsäge (BAS 315/4 WN 55, Elektra Beckum, Deutschland).

Es wurde dabei am Occiput begonnen. Während des gesamten Vorganges wurden in kurzen Abständen in flüssigen Stickstoff getauchte und damit gekühlte Pinzetten und Skalpelle verwendet und der gewonnene Schnitt wie auch der verbliebene Anteil des Tierkopfes sofort wieder im flüssigen Stickstoff gekühlt.

In einem zweiten Arbeitsgang wurde dann bis an die Knochen-Dura-Grenze eingesägt, so dass bei der weiteren Aufarbeitung ein problemloses Entfernen der das Gehirn umgebenden Anteile von Dura, Knochen und Kopfschwarte möglich war. Auch hier wurden die in Ge-

frierbeuteln verpackten Koronarschnitte schnell bearbeitet und im Anschluss sofort wieder in den flüssigen Stickstoff überführt.

Durch zügige Arbeitsweise konnte eine Erwärmung der Koronarschnitte sicher ausgeschlossen werden; da aber durch den Sägevorgang eine Erwärmung der Schnittfläche zwangsläufig erfolgte, wurden vor der Gewinnung der Hirnproben ca. 1 mm Gewebe beidseitig entfernt.

Nach Anfertigung der Hirnschnitte und deren Zwischenlagerung im flüssigen Stickstoff erfolgte in einer Tiefkühlzelle (-30 °C) die Präparation der Hirnregionen Stammhirn, Cerebellum, Hippocampus, Stammganglien (Caudoputamen) und cerebraler Cortex.

Die Hirnaufarbeitung wurde mit tiefgekühlten Skalpellen und Pinzetten durchgeführt. Die Proben zur Bestimmung der Energiemetabolite und der regionalen Durchblutung wurden in Reaktionsgefäßen, welche sich in der Tiefkühlzelle befanden, abgelegt und im Anschluss ausgewogen.

2.3.2. Die Aufarbeitung des Hirngewebes zur Energiemetabolitbestimmung

Nach Zwischenlagerung der Reaktionsgefäße in einem Tiefkühlschrank bei -80 °C erfolgte die Gewebspräparation zur Bestimmung der Energiestoffwechselmetabolite ATP, Creatinphosphat (CP), Glukose und Laktat. Die Probengefäße wurden unter Registrierung der Temperatur stets unter -15 °C gehalten.

Im ersten Arbeitsschritt wurden die Fettbestandteile der Hirnproben aufgeschlossen. Dazu wurde eine saure Methanolextraktion verwendet und das Hirngewebe homogenisiert. Anschließend erfolgte das Enteiweißen des Homogenates mit einer Perchlorsäure-EGTA-Lösung. Nach erneutem Homogenisieren wurde der Gewebsbrei mittels einer Kühlzentrifuge bei 12000 U/min für eine Minute zentrifugiert.

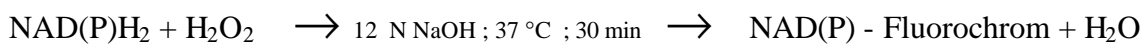
Da die enzymatischen Reaktionen der Metabolitbestimmung nur im neutralen pH-Bereich ablaufen, wurden eine Kaliumhydroxid-Kaliumchlorid-Lösung (3 N KOH / 0,5 M KCl) und ein 100 mM Triethanolamin-HCl-Puffer zum Erreichen eines pH-Wertes zwischen 6-8 zugegeben und dieser mit einer Messsonde bestimmt.

2.3.3. Die Bestimmung der Metabolite des Energiestoffwechsels mittels Fluoreszenzspektrometrie

Zur quantitativen Bestimmung der Energiestoffwechselmetabolite ATP, Creatinphosphat, Glukose und Laktat wurde die Eigenschaft des Systems NA(P)D/NAD(P)H₂, im stark alkalischen Milieu Fluorochrome zu bilden, genutzt.

Die Dinukleotide dienen bei den enzymatischen Nachweisreaktionen als Coenzyme der Dehydrogenasen G6P-DH und LDH und haben bei Wellenlängen von 360 bzw. 450 nm ihre Maxima der Anregungs- bzw. Emissionsspektren.

Folgende Messreaktion läuft dabei ab:



Zur Zerstörung von NADP, das nach dem Abbruch der unten beschriebenen enzymatischen Reaktionen noch vorliegt, ist folgende Hilfsreaktion notwendig:



Die in dieser Arbeit verwendeten enzymatischen, fluorometrischen Prozeduren wurden ausführlich von Lowry und Passoneau (1972) beschrieben und durch Herrn Univ.-Prof. Dr. med. H. Kluge, den damaligen Leiter des Funktionsbereiches Neurobiochemie der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, an die durchgeführten Untersuchungen angepasst. Die Analysen wurden durch Herrn Univ.-Prof. Dr. med. H. Kluge und Mitarbeiterinnen des Funktionsbereiches Neurobiochemie durchgeführt.

Die Abbildung 2.2. stellt die einzelnen Reaktionen zur Bestimmung der Energiestoffwechselmetabolite ATP, Creatinphosphat, Glukose und Laktat dar. Die durch die Glutamat-Pyruvat-Transaminase katalysierte Hilfsreaktion ist notwendig, da das Gleichgewicht weit auf der Seite des Laktats liegt und somit zu dessen vollständigem Umsatz das Pyruvat entfernt werden muss (Thomas 1995).

Das jeweils entstandene NAD(P)H₂ wurde durch die o. g. Reaktion mit Bildung von Fluorochromen spektralphotometrisch (Spektralphotometer MPF 44 B, Perkin-Elmer) bestimmt.

CP + ADP	→	Creatinkinase	→	Creatin + ATP
Glukose + ATP	→	Hexokinase	→	Glukose-6-Phosphat + ADP
G6P + NADP	→	G6P-DH	→	6-Phosphogluconsäure + NADPH ₂

Glukose + ATP	→	Hexokinase	→	Glukose-6-Phosphat + ADP
G6P + NADP	→	G6P-DH	→	6-Phosphogluconsäure + NADPH ₂

Laktat + NAD	→	Laktat-Dehydrogenase	→	Pyruvat + NADH ₂
Pyruvat + Glutamat	→	Glutamat-Pyruvat-Transaminase	→	Alanin + α-Ketoglutarat

Abbildung 2.2. Messreaktion zur Bestimmung von ATP, Creatinphosphat, Glukose und Laktat

2.3.4. Die regionale Durchblutungsmessung mittels Farbmikrosphären

Für eine quantitative Mehrfachmessung der regionalen Hirndurchblutung wurden farbmarkierte Mikrosphären (Dye-Trak®, Triton Technology, San Diego, USA) mit den Farben weiß, gelb, rot, violett und blau suspendiert in einer 0,9 %igen Kochsalz-Lösung versetzt mit 0,05 % Tween 80 und 0,01 % Thimerosal verwendet. Die entsprechende Anwendung der Methode bei neugeborenen Ferkeln wurde ausführlich durch Walter et al. (1997) beschrieben.

Das Grundprinzip dieser Messung ist die durch die Verteilung von markierten Partikeln – Mikrosphären – konservierte, zum Messzeitpunkt vorhandene Durchblutungsverteilung im zu untersuchenden Gefäßbett. Die Mikrosphären werden hierbei nach Injektion in den Vorhof oder Ventrikel des linken Herzens während der ersten Kreislauypassage in den Gefäßen der Mikrozirkulation irreversibel festgehalten.

Die in dieser Arbeit verwendeten farbmarkierten Polystyrol-Mikrosphären ($\sim 1 \cdot 10^6$ pro Injektion, $15,5 \pm 0,33 \mu\text{m}$ Durchmesser) wurden in den linken Ventrikel appliziert und vermischten sich bei ähnlicher Dichte und somit auch weitgehend übereinstimmendem Fließverhalten mit dem Blut ausreichend gut und wiesen im nachgeordneten Gefäßsystem eine Ver-

teilung wie die Erythrozyten auf (Walter et al. 1997). Eine quantitative Aussage über die regionale Perfusion wurde durch Schaffung eines „künstlichen Organs“ mit bekannter Durchblutungsrate in Form einer Aspirationspumpe (SP 210 iw, World Precision Instruments, Sarasota, USA) möglich.

In einem 38 °C warmen Wasserbad wurde die für die Injektion bestimmte Mikrosphärensorte vortemperiert und 10 min in einem Ultraschallbad (Transonic 460 / H, Singen, Deutschland) aufgeschüttelt, um mögliche Aggregationen aufzubrechen. Die Applikation der Mikrosphären in den linken Ventrikel wurde innerhalb von 20 s durchgeführt und der Injektionskatheter danach mit ~ 2 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült. Gleichzeitig wurde das vom Geschwistertier entnommene Ersatzblut venös appliziert. Die Entnahme der Referenzprobe aus der Aorta abdominalis über die o. g. Aspirationspumpe wurde 15 s vor der Injektion der Mikrosphären gestartet und erfolgte über einen Zeitraum von 2 min mit einer Aspirationsgeschwindigkeit von 1,5 ml/min. Die entnommene Referenzprobe wurde mit Verdauungslösung (4 N KOH mit 4 % Tween 80 in deionisiertem Wasser) versetzt.

Die Aufarbeitung der für die Durchblutungsmessung vorgesehenen Hirnproben erfolgte folgendermaßen:

Die regionalen Hirngewebeproben wurden gewogen und danach mit der o. g. Verdauungslösung überschichtet und für 4 h in einem 60 °C warmen Wasserbad belassen. Nach dieser Einwirkzeit waren die Proben verflüssigt. Zur Rückgewinnung der farbmarkierten Mikrosphären erfolgte die Filtration der verflüssigten Proben über einen Mikrofilter mit 8 µm Porendurchmesser (PE-Mikrofilter, Fa. Costar Deutschland). Die Filtermembran wurde im Anschluss sorgfältig mit 1 % Tween 80 und 70 %igen Äthanol gespült. Nach Trocknung wurde die Farbe der Mikrosphären durch 150 µl N-Dimethylformamid gelöst.

Die Anzahl der farbigen Mikrosphären wurde durch Absorptionsmessung der Farbmengen bestimmt. Die photometrische Absorption jeder Farblösung wurde mit Hilfe eines Diodenarray-Spektrophotometers (DU 7500, Beckman Instruments, USA, Wellenlängenbereich 300-800 nm) gemessen und mit einer Software zur Auswertung von Mikrosphärenuntersuchungen (MISS®, Triton-Technology, USA) ausgewertet.

Die absoluten Perfusionswerte im Gehirn wurden mittels der Formel

$$Fluss_{(Gewebe)} = Mikrosphärenzahl_{(Gewebe)} \cdot Fluss_{(Referenz)} / Mikrosphärenzahl_{(Referenz)} \text{ in } [ml/100g/min]$$

ermittelt.

2.4. Gemessene und kalkulierte Werte

Zur Ermittlung der Konzentration an Glukose und Laktat wurde das Analysegerät EML 105 (Radiometer Kopenhagen, Dänemark) verwendet. Die arteriellen und hirnvenösen Blutwerte von pH, pO₂ und pCO₂ wurden mit einem Blutgasanalysegerät (ABL 50, Radiometer Kopenhagen, Dänemark) und die Hämoglobinkonzentration und O₂-Sättigung mittels des Hemoximeters OSM 2 (Radiometer Kopenhagen, Dänemark) bestimmt. Aus den ermittelten arteriellen und hirnvenösen Gehalten wurden die arteriohirnvenösen Konzentrationsdifferenzen (avD) für Glukose, Laktat, pO₂ und pCO₂ berechnet.

Die Messungen von arteriellem Blutdruck und Herzzeitvolumen waren bereits unter 2.2.1. erwähnt. Der totale periphere Widerstand wurde aus dem Quotienten von mittlerem arteriellen Blutdruck und Herzminutenvolumen, der cerebrovaskuläre Widerstand aus dem Quotienten von mittlerem arteriellen Blutdruck und Durchblutung des Vorderhirnes berechnet.

Da der Sinus sagittalis superior den cerebralen Cortex und die cerebrale weiße Substanz, die Stammganglien sowie wesentliche Teile des Thalamus und Hippocampus drainiert - hier zusammen als Vorderhirn bezeichnet (Bauer et al. 1999) - wurden die aus dem Sinus sagittalis entnommenen Blutproben und die daraus ermittelten Messwerte zur Kalkulation der cerebralen metabolischen Glukose- bzw. Sauerstoffumsatzrate des Vorderhirns genutzt. Diese sind das Produkt aus der Durchblutung und der arteriohirnvenösen Differenz an Glukose- bzw. O₂-Gehalt.

Die Sauerstoffextraktionsrate wurde aus dem Quotienten von arterieller Sauerstoffkonzentration und der arteriohirnvenösen O₂-Differenz berechnet.

Der Sauerstoffgehalt (cO₂ in [ml O₂ / l Blut]) wurde entsprechend der Formel

$$cO_2 = 1,39 \text{ ml } O_2 / \text{g Hb} \cdot \text{Hb (g/dl)} \cdot sO_2 (\text{mmol / mmol}) \cdot 10^{-5} + aO_2 (\text{ml /dl} \cdot \text{mmHg}) \cdot pO_2 (\text{mmHg})$$

berechnet.

Dabei stellt 1,39 ml O₂ / g Hb die theoretische Bindungskapazität des Hämoglobins für Sauerstoff und aO₂ den im Blut physikalisch gelösten Sauerstoff dar (Bauer et al. 2001).

Der Glukose/Sauerstoff-Quotient (R) im Vorderhirn ergibt sich aus der Formel

$$R = 6 \cdot CMR_{Glc} / CMRO_2 .$$

2.5. Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung der Untersuchungen wurde das Statistikprogramm SigmaStat ® (SigmaStat for Windows 2.03) genutzt.

Zur Darstellung eines Unterschiedes zwischen den Versuchsgruppen wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA), gefolgt vom Tukey-Test angewandt, um die Auswirkungen der experimentellen Bedingungen auf die physiologischen Parameter, die regionale cerebrale Durchblutung, die Energiemetabolite sowie die Parametern des cerebralen O₂-Stoffwechsels innerhalb der Untersuchungsgruppen zu prüfen. Wenn der Test auf Normalität nicht erfüllt war, wurde eine Rangvarianzanalyse durchgeführt.

Unterschiede wurden bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ als signifikant betrachtet. Wurden andere Signifikanzniveaus gewählt, ist dies jeweils angegeben.

Zum Nachweis eines Unterschiedes der Anstiegskoeffizienten der Trendlinien nach nicht-linearer Regression ($a \cdot \exp(b \cdot x)$) wurde eine Prüfung der 95 %-Konfidenzintervalle der Anstiegskoeffizienten durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.3.1. Biometrischer Nachweis der asymmetrischen Wachstumsretardierung

Die Auswahl der Ferkel erfolgte nach der von Bauer et al. (1989, 1998^b) erarbeiteten Klassifikation zur Einteilung der Tiere dieser Kreuzung. Zur NW-Gruppe wurden entsprechend Ferkel mit einem Geburtsgewicht oberhalb der 40. und zur aIUWR-Gruppe mit einem Geburtsgewicht zwischen der 5. und 10. Gewichtsperzentile zugeordnet.

Alle wachstumsretardierten Ferkelgruppen (Tabelle 3.1.) wiesen mit rund 800 g ein gegenüber den normalgewichtigen um ca. 45 % geringeres Körpergewicht auf ($p < 0,01$). Während die aIUWR-Tiere beim Gewicht des Gehirns nur eine 12 %ige Reduktion zeigten ($p < 0,01$), war das der Leber um ca. 50 % gegenüber den NW-Ferkeln erniedrigt ($p < 0,01$). Somit betrug der Anteil des Hirngewichts am Körpergewicht bei den normalgewichtigen bzw. wachstumsretardierten Schweinen 2,2 % bzw. 3,6 % und die aIUWR-Tiere wiesen folglich ein um den Faktor 1,6 größeres Gehirn relativ zum Körper im Vergleich zu den normalgewichtigen Ferkeln auf ($p < 0,01$). Innerhalb der Versuchsgruppen fanden sich bei allen hier untersuchten Parametern keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 3.1. Anzahl der untersuchten Tiere, Körper- und Organgewichte der normalgewichtigen (NW) und asymmetrisch wachstumsretardierten (aIUWR) Ferkelgruppen

		Körpergewicht	Gehirngewicht	Lebergewicht
scheinop. NW	n = 7	1496 ± 114	33,1 ± 0,6	36,6 ± 5,8
scheinop. aIUWR	n = 7	802 ± 44 *	29,5 ± 0,2 *	17,6 ± 2,6 *
nor. Hyp. NW	n = 8	1496 ± 167	33,2 ± 0,8	31,8 ± 3,7
nor. Hyp. aIUWR	n = 7	837 ± 20 *	29,7 ± 0,1 *	15,4 ± 3,9 *
hyp. Hyp. NW	n = 7	1483 ± 127	33,0 ± 0,7	31,3 ± 3,8
hyp. Hyp. aIUWR	n = 7	809 ± 40 *	29,5 ± 0,2 *	16,0 ± 1,2 *

Lebensalter 9 – 17 Stunden; Gewicht (g); Mittelwert ± Standardabweichung; * Signifikanter Unterschied beim Vergleich zwischen NW- und aIUWR-Ferkeln unter identischen Beatmungsparametern (scheinop. = scheinoperiert, nor. Hyp. = normokapnische Hypoxie, hyp. Hyp. = hyperkapnische Hypoxie)

Der zum Nachweis der asymmetrischen Wachstumsretardierung ermittelte Gehirn/Leber-Quotient (Abb. 3.1.) ergab bei den zur aIUWR-Gruppe zugeordneten Tieren einen gegenüber den NW-Ferkeln um den Faktor 1,8 höheren Wert ($p < 0,01$).

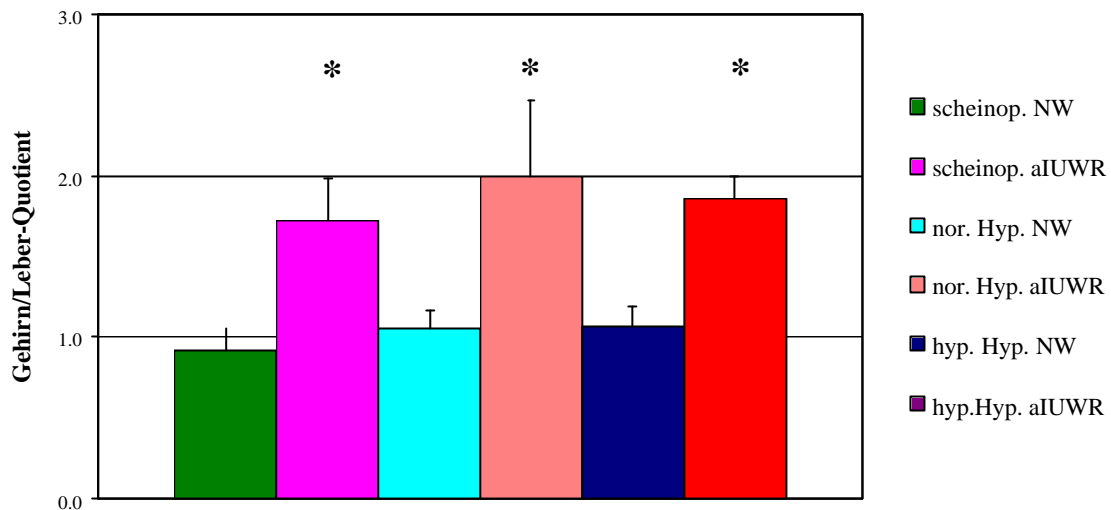


Abbildung 3.1. Gehirn/Leber-Quotient der normalgewichtigen und asymmetrisch wachstumsretardierten Ferkelgruppen, Mittelwert + Standardabweichung; * Signifikanter Unterschied beim Vergleich zwischen NW- und aIUWR-Tieren unter identischen Beatmungsparametern; Anzahl der Tiere der entsprechenden Versuchsgruppen, auch in allen nachfolgenden Tabellen und Abbildungen, sind in Tabelle 3.1. aufgeführt

3.2. Hämoglobin, Glukose, Laktat und die Blutgase

Die Tabelle 3.2.1. stellt die Hämoglobingehalte, die arteriellen Glukose- und Laktatkonzentrationen sowie deren arteriohirnvenöse Differenzen der Versuchsgruppen dar.

Während der Untersuchungen wurden übereinstimmende Hämoglobinwerte ermittelt.

Die scheineroperierten aIUWR-Ferkel zeigten gegenüber den scheineroperierten NW-Tieren um ca. 40 % niedrigere Konzentrationen an arterieller Glukose ($p < 0,01$). Dieses Verhältnis der Blutzuckerreduktion war auch während der normo- bzw. hyperkapnischen Hypoxieversuche und danach in ähnlicher Größenordnung vorhanden.

Die arteriohirnvenösen Glukosedifferenzen der NW- und aIUWR-Kontrolltiere wiesen keine Unterschiede auf. Jedoch führte eine normokapnisch-hypoxische Belastung nach 45 min zu einer über 50 %igen Reduktion des Wertes bei beiden Versuchsgruppen gegenüber den scheineroperierten Ferkeln ($p < 0,01$). Nach 45 min hyperkapnischer Hypoxie konnte bei den aIUWR-Ferkeln eine 80 %ige Erniedrigung der avD_{Glc} gegenüber den Kontrolltieren nachgewiesen werden ($p < 0,01$). Bereits nach 30 min Reoxygenierung normalisierten sich jedoch die arteriovenösen Glukosedifferenzen aller Hypoxiegruppen vollständig.

Die Laktatkonzentrationen der scheineroperierten Ferkel waren weitgehend identisch. Während der normokapnisch-hypoxischen Belastungsphase erfolgte bereits nach 10 min ein Anstieg des arteriellen Laktats bei den NW-Tieren um 60 % und den aIUWR-Schweinen um 120 %

($p < 0,01$). Nach 45 min schließlich fand sich eine Steigerung um den Faktor 2,5 bzw. 3,5 gegenüber der jeweiligen Kontrollgruppe ($p < 0,01$).

Tabelle 3.2.1. Hämoglobin-, arterielle Glukose- und Laktatkonzentrationen sowie arteriohirnvenöse Differenzen (avDGlc, avDLaktat) der normalgewichtigen und asymmetrisch wachstumsretardierten Ferkelgruppen

		Ausgangswert	10 min Hyp.	45 min Hyp.	30 min Reox.	180 min Reox.
Hb (mmol/l)	scheinop. NW	6,5 ± 0,9	6,5 ± 1,1	6,5 ± 1,0	6,1 ± 1,1	6,4 ± 0,9
	scheinop. aIUWR	6,3 ± 1,5	6,2 ± 1,3	5,7 ± 1,0	5,7 ± 0,8	6,1 ± 1,0
	nor. Hyp. NW	6,2 ± 1,0	6,1 ± 1,1	6,4 ± 0,7	6,5 ± 0,9	6,1 ± 0,8
	nor. Hyp. aIUWR	6,3 ± 1,4	6,2 ± 1,0	5,9 ± 1,6	6,2 ± 1,2	6,2 ± 1,3
	hyp. Hyp. NW	6,1 ± 1,2	6,5 ± 1,0	6,0 ± 1,0	5,8 ± 1,5	6,2 ± 1,3
	hyp.Hyp. aIUWR	6,2 ± 0,9	6,3 ± 0,9	6,1 ± 0,9	5,9 ± 1,0	6,4 ± 0,7
art Glc (mmol/l)	scheinop. NW	5,8 ± 1,2	5,9 ± 1,2	5,7 ± 1,3	5,3 ± 0,9	5,4 ± 1,5
	scheinop. aIUWR	3,3 ± 0,9 *	3,4 ± 1,3 *	3,5 ± 0,8 *	3,4 ± 0,8 *	3,3 ± 0,8 *
	nor. Hyp. NW	5,0 ± 0,8	5,2 ± 1,0	4,6 ± 1,0	4,5 ± 0,9	5,3 ± 1,0
	nor. Hyp. aIUWR	3,4 ± 1,6 *	3,6 ± 1,5	3,1 ± 1,8	2,4 ± 1,6 *	2,7 ± 1,7 *
	hyp. Hyp. NW	4,8 ± 1,4	5,3 ± 1,7	5,2 ± 1,7	4,6 ± 1,5	5,1 ± 1,3
	hyp.Hyp. aIUWR	2,9 ± 0,5 *	2,9 ± 0,8 *	2,4 ± 1,1 *	2,1 ± 0,7 *	3,0 ± 0,7 *
avD Glukose (mmol/l)	scheinop. NW	0,6 ± 0,3	0,7 ± 0,3	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,2	0,4 ± 0,3
	scheinop. aIUWR	0,8 ± 0,4	0,6 ± 0,7	0,7 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,4 ± 0,2
	nor. Hyp. NW	0,7 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,2 ± 0,1 #	0,6 ± 0,4	0,7 ± 0,1
	nor. Hyp. aIUWR	0,6 ± 0,3	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,2 #	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,1
	hyp. Hyp. NW	0,5 ± 0,2	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,6 ± 0,4	0,6 ± 0,5
	hyp.Hyp. aIUWR	0,7 ± 0,2	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1 * §	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,1
art Laktat (mmol/l)	scheinop. NW	2,0 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,5	2,3 ± 0,7	3,0 ± 1,2
	scheinop. aIUWR	2,0 ± 0,3	2,1 ± 0,3	2,2 ± 0,4	2,4 ± 0,5	3,1 ± 1,1
	nor. Hyp. NW	2,0 ± 0,5	3,3 ± 1,3	5,3 ± 2,0 #	4,5 ± 2,0	3,8 ± 1,4
	nor. Hyp. aIUWR	2,5 ± 1,2	4,6 ± 1,5 #	7,4 ± 2,7 #	5,6 ± 2,7 #	3,2 ± 0,7
	hyp. Hyp. NW	1,6 ± 0,4	2,4 ± 0,8	2,9 ± 1,1	2,5 ± 0,9	2,5 ± 0,8
	hyp.Hyp. aIUWR	2,8 ± 1,2	3,9 ± 1,4	4,4 ± 1,4 § §	4,5 ± 1,1 * §	4,2 ± 0,9
avD Laktat (mmol/l)	scheinop. NW	0,1 ± 0,2	0,0 ± 0,1	0,0 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,2
	scheinop. aIUWR	0,2 ± 0,2	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1
	nor. Hyp. NW	0,0 ± 0,1	0,0 ± 0,1	0,0 ± 0,2	0,3 ± 0,3	0,2 ± 0,4
	nor. Hyp. aIUWR	0,0 ± 0,5	0,1 ± 0,2	0,3 ± 0,3	0,3 ± 0,2	0,2 ± 0,2
	hyp. Hyp. NW	0,0 ± 0,1	0,1 ± 0,2	0,1 ± 0,1	0,0 ± 0,1	0,1 ± 0,1
	hyp.Hyp. aIUWR	0,2 ± 0,3	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,2	0,3 ± 0,3	0,2 ± 0,2

Mittelwert ± Standardabweichung; * Signifikanter Unterschied beim Vergleich zwischen NW- und aIUWR-Ferkeln unter identischen Beatmungsparametern, # zwischen scheinoperierter und normokapnischer bzw. § scheinoperierter und hyperkapnischer Hypoxiegruppe sowie § zwischen normo- und hyperkapnischer Hypoxiegruppe der jeweils gleichen Gewichtsklasse

Eine zusätzliche Hyperkapnie hatte offensichtlich keinen die Laktazidose steigernden Effekt. Während ein Anstieg der Laktatkonzentrationen um den Faktor 1,0 bei den aIUWR- im Vergleich zu den scheinoperierten Tieren während der hyperkapnisch-hypoxischen Belastung

nachgewiesen wurde ($p < 0,01$), zeigten die NW-Ferkel ähnliche Werte wie die entsprechende Kontrollgruppe. Die arteriovenösen Laktatdifferenzen waren mit Ausnahme des nach 45 min normokapnischer Hypoxie erhöhten Wertes der asymmetrisch wachstumsretardierten gegenüber den normalgewichtigen Tieren ($p < 0,05$) weitgehend übereinstimmend.

Tabelle 3.2.2. Blutgaswerte der normalgewichtigen und asymmetrisch wachstumsretardierten Versuchsgruppen

		Ausgangswert	10 min Hyp.	45 min Hyp.	30 min Reox.	180 min Reox.
paO₂ (mm Hg)	scheinop. NW	88,5 ± 10,8	91,5 ± 15,2	93,7 ± 10,2	92,7 ± 25,6	82,7 ± 19,2
	scheinop. aUWR	111,6 ± 35,1	117,5 ± 33,5	119,8 ± 30,2	122 ± 31,9	115,4 ± 37,5
	nor. Hyp. NW	98,9 ± 20,2	27,8 ± 6,3 #	31,4 ± 9,9 #	99,7 ± 16,7	100,5 ± 18,0
	nor. Hyp. aUWR	109,1 ± 19,8	27,0 ± 4,9 #	27,6 ± 4,2 #	116,8 ± 11,4	92,5 ± 19,8
	hyp. Hyp. NW	89,2 ± 22,2	31,5 ± 4,4 \$	36,3 ± 6,2 \$	98,6 ± 37,5	77,6 ± 33,8
	hyp.Hyp. aUWR	91,9 ± 12,4	34,0 ± 5,3 \$	33,2 ± 3,6 \$	97,8 ± 11,6	102,4 ± 18,4
avDpO₂ (mm Hg)	scheinop. NW	60,4 ± 13,5	57,0 ± 17,4	63,6 ± 14,1	67,0 ± 12,7	57,9 ± 18,4
	scheinop. aUWR	83,3 ± 34,6	72,7 ± 51,8	89,9 ± 36,9	95,1 ± 31,9	87,5 ± 36,4
	nor. Hyp. NW	71,4 ± 15,2	7,5 ± 2,8 #	10,9 ± 7,8 #	63,3 ± 25,9	71,0 ± 12,3
	nor. Hyp. aUWR	82,1 ± 17,2	7,4 ± 4,9 #	8,9 ± 3,5 #	89,9 ± 11,9	64,3 ± 20,7
	hyp. Hyp. NW	60,0 ± 22,5	5,6 ± 2,1 \$	7,1 ± 4,7 \$	69,4 ± 32,8	51,3 ± 32,1
	hyp.Hyp. aUWR	59,2 ± 21,8	9,1 ± 3,0 \$	8,0 ± 5,0 \$	76,3 ± 14,1	78,0 ± 18,3
paCO₂ (mm Hg)	scheinop. NW	40,0 ± 2,3	41,4 ± 1,2	41,0 ± 1,9	39,8 ± 3,1	40,8 ± 1,2
	scheinop. aUWR	39,7 ± 1,0	38,3 ± 2,0	39,6 ± 2,0	39,5 ± 3,0	38,5 ± 3,3
	nor. Hyp. NW	42,2 ± 2,4	40,6 ± 3,2	39,5 ± 2,3	39,4 ± 2,5	37,2 ± 5,5
	nor. Hyp. aUWR	39,8 ± 2,7	40,7 ± 4,0	41,8 ± 3,7	38,2 ± 2,9	41,6 ± 3,0
	hyp. Hyp. NW	40,1 ± 3,6	67,8 ± 9,5 \$ §	79,6 ± 6,5 \$ §	42,0 ± 3,2	39,0 ± 3,2
	hyp.Hyp. aUWR	39,9 ± 2,1	80,4 ± 8,6 \$ §	74,4 ± 3,0 \$ §	41,0 ± 3,8	38,8 ± 3,9
avDpCO₂ (mm Hg)	scheinop. NW	- 13,0 ± 0,7	- 12,1 ± 1,0	- 11,8 ± 2,1	- 13,5 ± 2,0	- 11,5 ± 3,0
	scheinop. aUWR	- 13,4 ± 2,7	- 14,1 ± 2,6	- 13,1 ± 3,3	- 12,2 ± 2,9	- 11,4 ± 2,8
	nor. Hyp. NW	-10,0 ± 2,6	- 4,4 ± 2,2 #	- 4,8 ± 1,5 #	- 11,6 ± 2,2	- 14,6 ± 5,5
	nor. Hyp. aUWR	- 12,1 ± 4,5	- 6,4 ± 3,1 #	- 4,0 ± 2,9 #	- 9,6 ± 8,5	- 10,4 ± 3,7
	hyp. Hyp. NW	- 9,4 ± 4,6	- 9,2 ± 9,2	- 2,2 ± 3,1 \$	- 11,5 ± 2,6	- 10,9 ± 1,3
	hyp.Hyp. aUWR	-13,4 ± 3,2	- 3,1 ± 2,7 \$	- 3,8 ± 1,5 \$	- 13,0 ± 2,6	- 12,4 ± 3,2
pH_{art}	scheinop. NW	7,46 ± 0,02	7,46 ± 0,02	7,46 ± 0,02	7,45 ± 0,12	7,51 ± 0,02
	scheinop. aUWR	7,47 ± 0,04	7,48 ± 0,03	7,45 ± 0,05	7,43 ± 0,06	7,45 ± 0,05
	nor. Hyp. NW	7,46 ± 0,04	7,46 ± 0,05	7,44 ± 0,05	7,45 ± 0,05	7,47 ± 0,06
	nor. Hyp. aUWR	7,46 ± 0,05	7,40 ± 0,04 *	7,33 ± 0,06 * #	7,39 ± 0,06	7,44 ± 0,04
	hyp. Hyp. NW	7,47 ± 0,04	7,23 ± 0,03 \$ §	7,19 ± 0,04 \$ §	7,43 ± 0,06	7,48 ± 0,04
	hyp.Hyp. aUWR	7,47 ± 0,03	7,17 ± 0,06 \$ §	7,17 ± 0,03 \$ §	7,43 ± 0,05	7,44 ± 0,06

Mittelwert ± Standardabweichung; * Signifikanter Unterschied beim Vergleich zwischen NW- und aUWR-Ferkeln unter identischen Beatmungsparametern, # zwischen scheinoperierter und normokapnischer bzw. \$ scheinoperierter und hyperkapnischer Hypoxiegruppe sowie § zwischen normo- und hyperkapnischer Hypoxiegruppe der jeweils gleichen Gewichtsklasse

Die scheinoperierten Ferkel zeigten übereinstimmende Blutgasparameter (Tabelle 3.2.2.).

Aufgrund der Reduktion des FiO_2 entsprechend des Versuchsprotokolls waren die arteriellen Sauerstoffpartialdrücke während der hypoxischen Belastungsphasen reduziert und die Kohlendioxidpartialdrücke bei Zusatz von CO_2 in der Beatmungsluft erhöht ($p < 0,01$).

Die arteriovenösen Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruckdifferenzen waren während der normo- und hyperkapnischen Hypoxie gegenüber den jeweiligen Kontrollgruppen erniedrigt ($p < 0,01$).

Eine respiratorische und metabolische Laktazidose mit signifikant niedrigeren pH-Werten sowohl gegenüber den scheinoperierten als auch den normokapnischen Hypoxiegruppen wiesen die Tiere auf, welche einer hyperkapnischen Hypoxie ausgesetzt wurden ($p < 0,01$). Außerdem konnten bei den normokapnisch-hypoxisch belasteten aIUWR-Ferkeln während der Hypoxie gegenüber der normalgewichtigen Gruppe geringere pH-Werte nachgewiesen werden ($p < 0,01$).

3.3. Die Kreislaufparameter

Die scheinoperierten NW- und aIUWR-Ferkel zeigten insgesamt übereinstimmende Werte des mittleren arteriellen Blutdruckes, der Herzfrequenz, des Herzminutenvolumens und totalen peripheren Widerstandes (Tabelle 3.3.).

Während eine normokapnisch-hypoxische Belastung bei den normalgewichtigen Ferkeln keine Veränderungen der Kreislaufparameter bewirkte, zeigten die wachstumsretardierten Tiere im Vergleich zur Kontrollgruppe um ca. 25 % höhere Herzfrequenzen ($p < 0,05$).

Bei den hyperkapnisch-hypoxischen Versuchen konnte bei der aIUWR-Gruppe eine Steigerung des Herzminutenvolumens gegenüber den Kontrolltieren und Ferkeln der normokapnischen Hypoxieserie um ca. 45 % bzw. 50 % nachgewiesen werden ($p < 0,05$). Auch bei den normalgewichtigen Schweinen wurde ein rund ein Drittel höheres HMV gegenüber der scheinoperierten Gruppe bestimmt, ein signifikanter Unterschied war allerdings nicht vorhanden. Mit fortschreitender Dauer der hyperkapnischen Hypoxie ergab sich bei beiden tendenziell außerdem eine Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes. Bereits nach 30 min Re-oxygenierung normalisierten sich bei allen Versuchsgruppen die untersuchten Kreislaufparameter.

Tabelle 3.3. Kreislaufparameter mittlerer arterieller Blutdruck (MABD), Herzfrequenz, Herzminutenvolumen (HMV) und totaler peripherer Gefäßwiderstand (TPR) der normalgewichtigen und asymmetrisch wachstumsretardierten Versuchsgruppen

		Ausgangswert	10 min Hyp.	45 min Hyp.	30 min Reox.	180 min Reox.
MABD (mm Hg)	scheinop. NW	59 ± 3,8	71 ± 7,3	73 ± 3,2	77 ± 9,6	67 ± 10,9
	scheinop. aIUWR	59 ± 7,1	64 ± 8,0	64 ± 8,3	63 ± 7,5	59 ± 5,8
	nor. Hyp. NW	60 ± 6,1	65 ± 9,1	68 ± 11,2	60 ± 6,3	55 ± 5,8
	nor. Hyp. aIUWR	56 ± 7,8	61 ± 9,8	59 ± 12,3	58 ± 15,8	57 ± 10,2
	hyp. Hyp. NW	61 ± 6,6	80 ± 8,3	74 ± 11,4	63 ± 7,3	59 ± 10,4
	hyp.Hyp. aIUWR	60 ± 11,1	71 ± 14,1	71 ± 16,0	63 ± 10,3	64 ± 17,7
Herzfrequenz (/min)	scheinop. NW	178 ± 31	188 ± 35	187 ± 42	200 ± 42	214 ± 22
	scheinop. aIUWR	172 ± 17	177 ± 27	185 ± 32	198 ± 30	221 ± 28
	nor. Hyp. NW	192 ± 29	189 ± 28	231 ± 24	207 ± 27	227 ± 30
	nor. Hyp. aIUWR	189 ± 41	233 ± 25 #	243 ± 33 #	201 ± 37	243 ± 28
	hyp. Hyp. NW	199 ± 23	229 ± 36	219 ± 34	220 ± 22	226 ± 24
	hyp.Hyp. aIUWR	174 ± 55	215 ± 47	221 ± 55	199 ± 57	222 ± 62
HMV (ml / min / kg KG)	scheinop. NW	294 ± 71	261 ± 50	301 ± 77	210 ± 75	282 ± 106
	scheinop. aIUWR	312 ± 145	259 ± 93	268 ± 97	254 ± 112	282 ± 106
	nor. Hyp. NW	237 ± 57	334 ± 65	281 ± 100	288 ± 101	235 ± 42
	nor. Hyp. aIUWR	211 ± 112	210 ± 62	237 ± 101	170 ± 40	171 ± 54
	hyp. Hyp. NW	262 ± 66	363 ± 121	433 ± 150	225 ± 61	211 ± 91
	hyp.Hyp. aIUWR	288 ± 75	470 ± 131 \$ §	460 ± 118 \$ §	211 ± 62	262 ± 77
TPR (mmHg /ml/min · kgKG)	scheinop. NW	0,24 ± 0,05	0,28 ± 0,05	0,25 ± 0,07	0,39 ± 0,16	0,32 ± 0,07
	scheinop. aIUWR	0,26 ± 0,12	0,26 ± 0,11	0,27 ± 0,10	0,30 ± 0,12	0,22 ± 0,06
	nor. Hyp. NW	0,26 ± 0,06	0,20 ± 0,05	0,26 ± 0,08	0,23 ± 0,08	0,24 ± 0,04
	nor. Hyp. aIUWR	0,24 ± 0,15	0,32 ± 0,12	0,29 ± 0,14	0,33 ± 0,11	0,36 ± 0,12
	hyp. Hyp. NW	0,24 ± 0,06	0,26 ± 0,14	0,15 ± 0,06	0,30 ± 0,08	0,31 ± 0,10
	hyp.Hyp. aIUWR	0,22 ± 0,05	0,16 ± 0,04	0,17 ± 0,07	0,32 ± 0,11	0,26 ± 0,11

Mittelwert ± Standardabweichung; # Signifikanter Unterschied beim Vergleich zwischen scheinoperierter und normokapnischer bzw. \$ scheinoperierter und hyperkapnischer Hypoxiegruppe sowie § zwischen normo- und hyperkapnischer Hypoxiegruppe der jeweils gleichen Gewichtsklasse

3.4. Auswirkungen von moderater normo- und hyperkapnischer Hypoxie auf die Hirndurchblutung

Die scheinoperierten Ferkel zeigten übereinstimmende globale Durchblutungswerte des Gehirns (Abbildungen 3.4.1.); keine Unterschiede fanden sich auch bei den allen Versuchsgruppen vor Belastung.

Bei normokapnischer Hypoxie fand sowohl bei den NW- als auch aIUWR-Tieren eine Steigerung der cerebralen Gesamtperfusion um den Faktor 2,5 statt. In dieser Versuchsphase und während der Reoxygenierung, wo sich die Durchblutung wieder auf dem Niveau der scheinoperierten Tiere befand, wurden ähnliche Werte bei den NW- und aIUWR-Ferkeln ermittelt.

Mit der hyperkapnisch-hypoxischen Belastung war eine Erhöhung der cerebralen Perfusion um den Faktor 3,8 bzw. 4,4 gegenüber den normalgewichtigen bzw. wachstumsretardierten Kontrollferkeln verbunden ($p < 0,01$). Mit zunehmender Belastungsdauer stieg die Hirndurchblutung bei den normalgewichtigen Tieren nochmals auf das dann Fünffache des Wertes der scheinoperierten NW-Gruppe, während der CBF bei den aIUWR-Schweinen sich nicht weiter veränderte ($p < 0,01$). Auch im Vergleich zu den normokapnisch-hypoxischen Versuchstieren war nach 45 min eine um den Faktor 2,4 bzw. 1,9 höhere Perfusion bei zusätzlicher Hyperkapnie bei den NW- ($p < 0,05$) bzw. aIUWR-Ferkeln nachzuweisen. Nach 30 min Reoxygenierung normalisierte sich die Hirndurchblutung bereits wieder auf das Niveau der Kontrollgruppen.

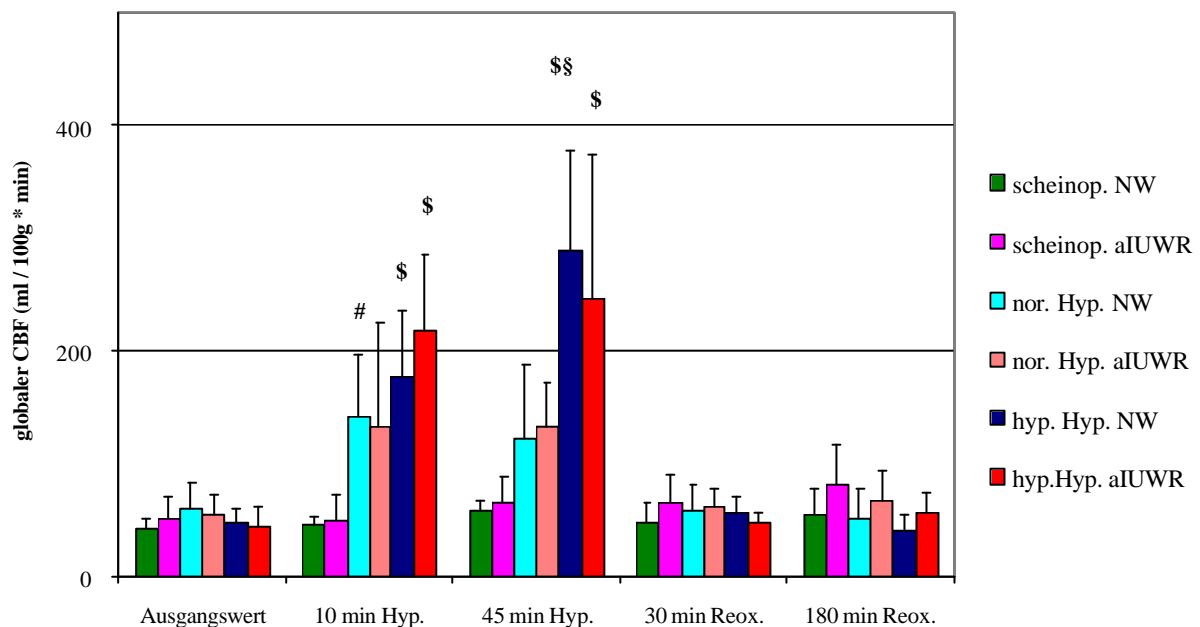
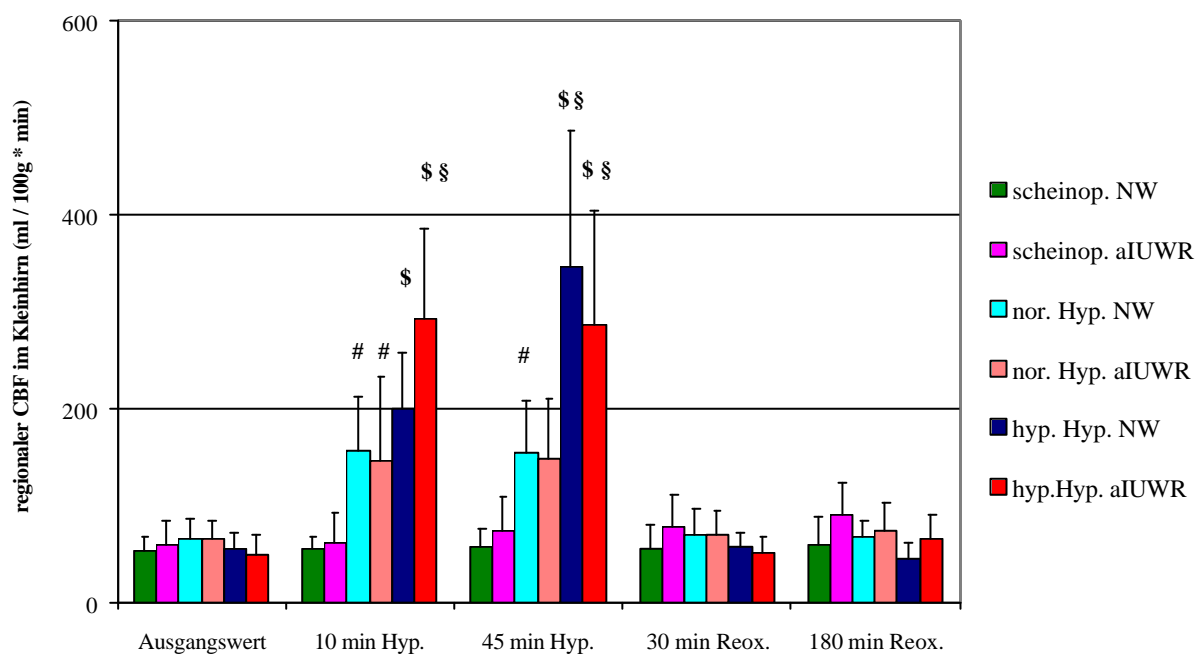
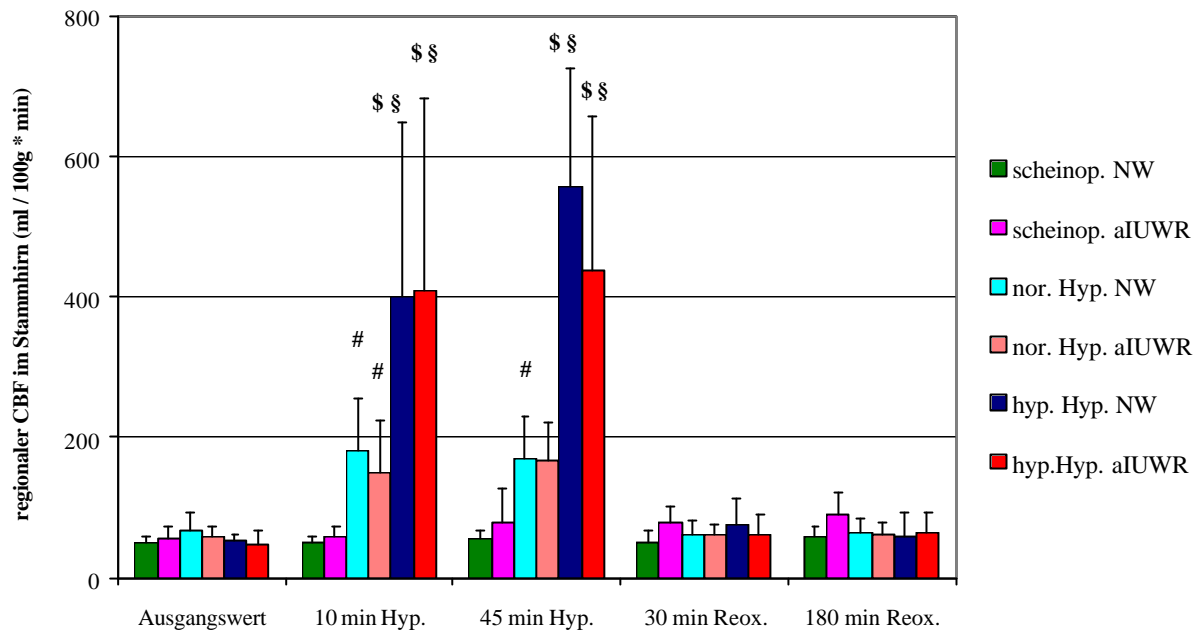


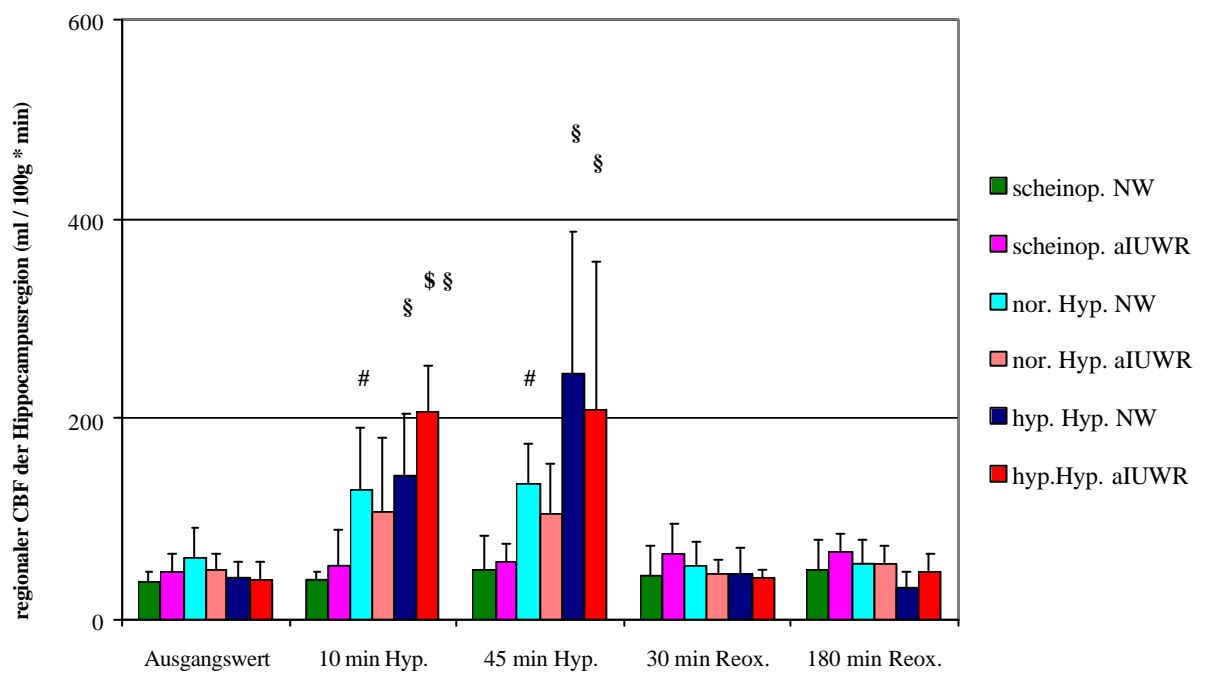
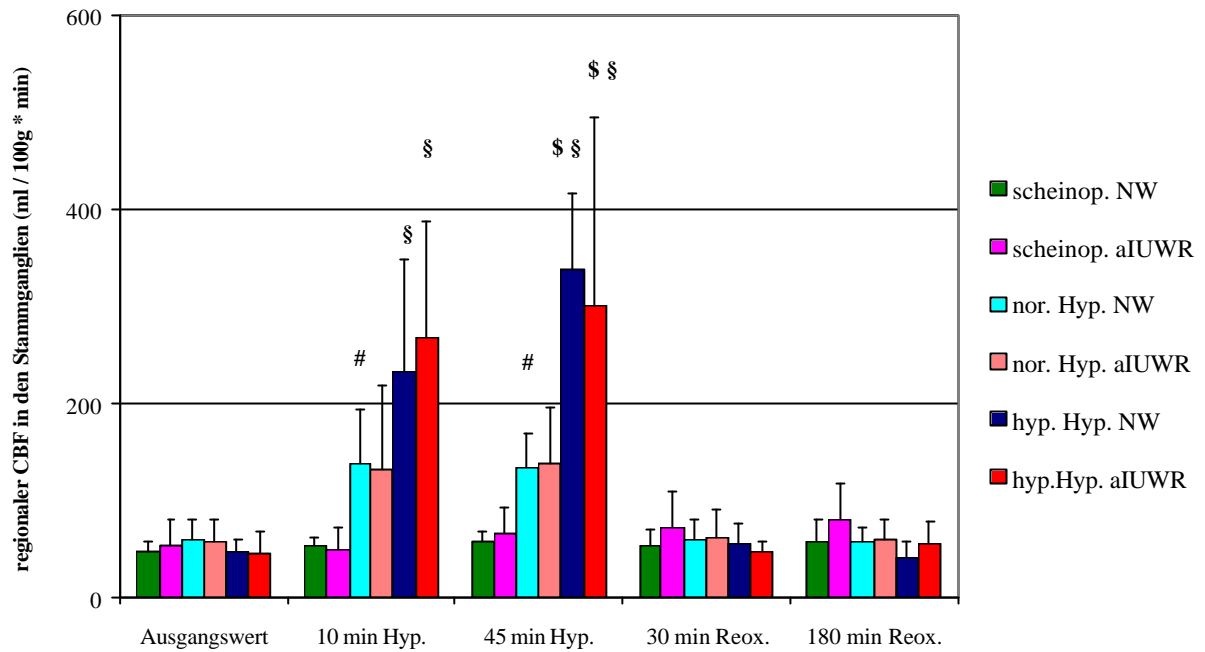
Abbildung 3.4.1. Die globale Hirndurchblutung der normalgewichtigen und asymmetrisch wachstumsretardierten Ferkelgruppen, Mittelwert + Standardabweichung; # Signifikanter Unterschied beim Vergleich zwischen scheinoperierter und normokapnischer bzw. \$ scheinoperierter und hyperkapnischer Hypoxiegruppe sowie \$ zwischen normo- und hyperkapnischer Hypoxiegruppe der jeweils gleichen Gewichtsklasse

Die Abbildungen 3.4.2. bis 3.4.6. stellen die regionale Hirndurchblutung der normalgewichtigen und asymmetrisch wachstumsretardierten Versuchsgruppen dar.

Die cerebrale Perfusion der scheinoperierten Ferkel war in allen untersuchten Hirnregionen übereinstimmend.



Abbildungen 3.4.2. und 3.4.3. Die regionale Hirndurchblutung im Stammhirn- und Kleinhirnbereich der normalgewichtigen und asymmetrisch wachstumsretardierten Ferkelgruppen, Mittelwert + Standardabweichung; # Signifikanter Unterschied beim Vergleich zwischen scheinooperierter und normokapnischer bzw. \$ scheinooperierter und hyperkapnischer Hypoxiegruppe sowie \$ zwischen normo- und hyperkapnischer Hypoxiegruppe der jeweils gleichen Gewichtsklasse



Abbildungen 3.4.4. und 3.4.5. Die regionale Hirndurchblutung im Stammganglien- und Hippocampusbereich der normalgewichtigen und asymmetrisch wachstumsretardierten Ferkelgruppen, Mittelwert + Standardabweichung; # Signifikanter Unterschied beim Vergleich zwischen scheinoperierter und normokapnischer bzw. \$ scheinoperierter und hyperkapnischer Hypoxiegruppe sowie \$ zwischen normo- und hyperkapnischer Hypoxiegruppe der jeweils gleichen Gewichtsklasse

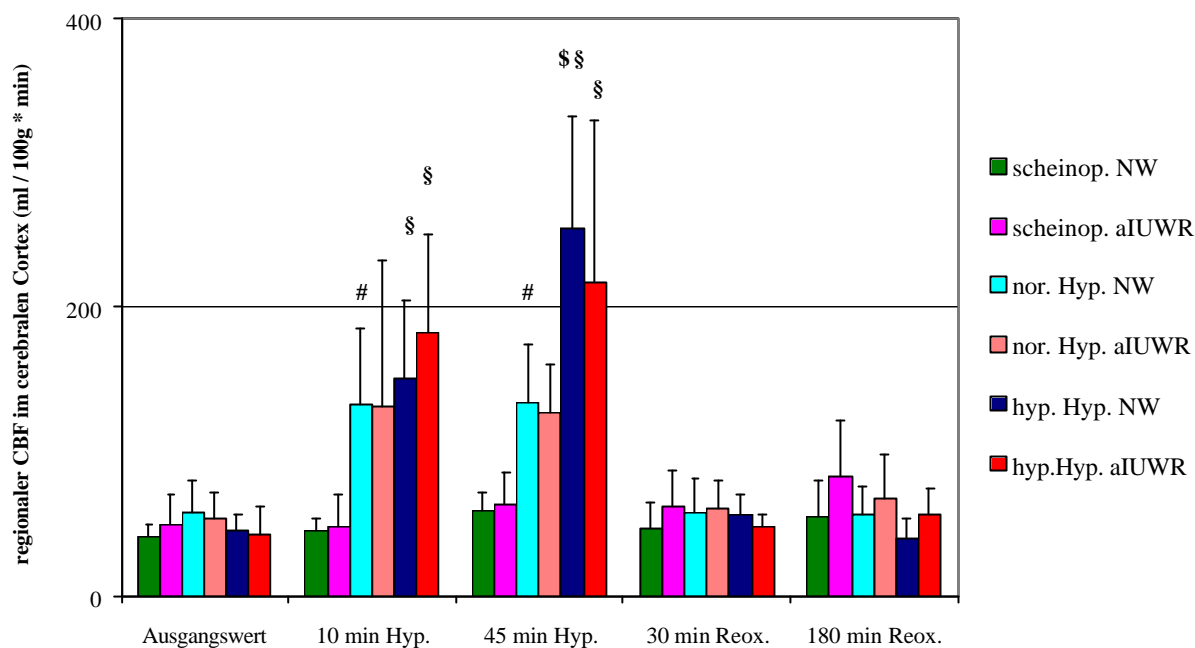


Abbildung 3.4.6. Die regionale Hirndurchblutung im cerebralen Cortex der normalgewichtigen und asymmetrisch wachstumsretardierten Ferkelgruppen, Mittelwert + Standardabweichung; # Signifikanter Unterschied beim Vergleich zwischen scheinoperierter und normokapnischer bzw. \$ scheinoperierter und hyperkapnischer Hypoxiegruppe sowie \$ zwischen normo- und hyperkapnischer Hypoxiegruppe der jeweils gleichen Gewichtsklasse

Die durch die normokapnische Hypoxie hervorgerufene Steigerung der Hirndurchblutung fiel in den untersuchten Regionen der NW- wie aIUWR-Ferkel unterschiedlich aus. So nahm nach 45 min hypoxischer Belastung die Perfusion im Bereich des Stammhirns und des Kleinhirns um den Faktor 3,1 bei den NW- Ferkeln zu und wies damit einen um etwa 25 % stärkeren Anstieg als in den anderen Regionen auf. Die aIUWR-Tiere zeigten eine innerhalb des Gehirns homogene Perfusionserhöhung um etwa das Doppelte.

Die Steigerung der Hirndurchblutung war während der hyperkapnisch-hypoxischen Versuche im Vergleich zu den scheinoperierten Gruppen noch ausgeprägter. Auch die regionalen Unterschiede in der Zunahme der Perfusion zeigten sich in dieser Serie wesentlich deutlicher. So waren nach 45 min Hypoxie bei den NW-Ferkeln im Bereich des Stammhirns eine Erhöhung um den Faktor 10, im Kleinhirn und den Stammganglien um den Faktor 6 und im Bereich der Hippocampi bzw. des Cortex um die Faktoren 5 bzw. 4,3 nachweisbar ($p < 0,01$). Die regionale Hirndurchblutung nahm bei den aIUWR-Tieren hingegen im Hirnstamm nur um den Faktor 5,5, im Bereich der Basalganglien bzw. dem Kleinhirn um die Faktoren 4,6 bzw. 3,9 und im Hippocampus und cerebralen Cortex um den Faktor 3,5 zu.

Auffällig war, dass mit zunehmender Dauer der hyperkapnischen Hypoxie die normalgewichtige Gruppe tendenziell eher einen weiteren Anstieg der regionalen Hirndurchblutung zeigte, während die wachstumsretardierten Ferkel keine Veränderung der cerebralen Perfusion aufwiesen.

3.5. Durchblutung und oxidativer Stoffwechsel im Vorderhirn

Die Werte der Hirndurchblutung, des cerebrovaskulären Gefäßwiderstandes, des Sauerstoffangebotes und der O₂-Extraktionsrate des Vorderhirns der NW- und aIUWR-Tiere stellt die Tabelle 3.5.1. dar.

Alle untersuchten Parameter der scheineroperierten Kontrollgruppen waren übereinstimmend. Nach 45 min normokapnisch-hypoxischer Belastung erhöhte sich die Vorderhirndurchblutung bei den normalgewichtigen und wachstumsretardierten Ferkeln gegenüber der Kontrollgruppe um die Faktoren 2,3 bzw. 2,1 ($p < 0,05$) und normalisierte sich schon nach 30 min Reoxygenierung vollständig.

Bei zusätzlicher Hyperkapnie stieg die Perfusion im Vorderhirn während der ersten 10 min bei den NW- und aIUWR-Tieren um die Faktoren 3,6 bzw. 3,7 ($p < 0,01$). Nach 45 min Hypoxie wiesen die wachstumsretardierten Ferkel das Dreifache des Durchblutungswertes der Kontrollgruppe auf, während die normalgewichtigen Tiere eine weitere Steigerung der Vorderhirndurchblutung um den Faktor 4,3 zeigten ($p < 0,01$). Bereits nach 30 min Reoxygenierung hatte sich bei allen Ferkeln nach normo- und hyperkapnischer Hypoxie die Vorderhirnperfusion auf das Niveau der scheineroperierten Kontrollgruppen normalisiert.

Durch die normokapnische Hypoxie fiel der bei den scheineroperierten Gruppen übereinstimmende cerebrovaskuläre Widerstand bei den normalgewichtigen wie wachstumsretardierten Ferkeln um den Faktor 1,6 ($p < 0,01$), durch eine hyperkapnische Hypoxie sogar um 1,7 im Vergleich zu den Kontrolltieren ($p < 0,01$). Bereits nach 30 min Reoxygenierung befanden sich die Werte wieder auf dem Niveau der scheineroperierten Schweine.

Während der hyperkapnischen Hypoxie erhöhte sich das Sauerstoffangebot für das Vorderhirn der normalgewichtigen Gruppe um das Doppelte im Vergleich zu den entsprechenden Kontrolltieren ($p < 0,01$) und den Ferkeln, die einer normokapnischen Hypoxie ($p < 0,01$) ausgesetzt waren. Das O₂-Angebot der wachstumsretardierten Tiere stieg um den Faktor 1,5 gegenüber den normokapnischen und Kontrollferkeln. Dagegen zeigten NW- und aIUWR-Gruppen weitgehend übereinstimmende Werte.

Tabelle 3.5.1. Cerebraler Blutfluss (CBF-Vh), Cerebrovaskulärer Gefäßwiderstand (CVR), O₂-Angebot (DO₂) und O₂-Extraktionsrate im Vorderhirn der normalgewichtigen und asymmetrisch wachstumsretardierten Ferkelgruppen

		Ausgangswert	10 min Hyp.	45 min Hyp.	30 min Reox.	180 min Reox.
CBF-Vh (ml / min · 100g)	scheinop. NW	41 ± 8,4	44 ± 7,0	55 ± 12,7	47 ± 16,6	53 ± 23,6
	scheinop. aUWR	47 ± 19,4	48 ± 18,2	61 ± 21,1	59 ± 21,1	64 ± 22,9
	nor. Hyp. NW	52 ± 16,1	128 ± 51,6 #	127 ± 34,4 #	54 ± 21,6	54 ± 17,9
	nor. Hyp. aUWR	53 ± 18,1	114 ± 60,4	126 ± 35,9	59 ± 20,1	66 ± 27,9
	hyp. Hyp. NW	45 ± 13,4	158 ± 58,7 §	264 ± 90,3 § §	55 ± 16,4	39 ± 13,3
	hyp.Hyp. aUWR	43 ± 16,7	180 ± 41,3 §	186 ± 56,0 * §	47 ± 9,4	56 ± 16,7
CVR (mmHg / ml / min · 100g)	scheinop. NW	1,7 ± 0,45	1,6 ± 0,28	1,4 ± 0,32	1,8 ± 0,50	1,4 ± 0,50
	scheinop. aUWR	1,6 ± 0,99	1,6 ± 0,89	1,2 ± 0,56	1,3 ± 0,71	1,0 ± 0,37
	nor. Hyp. NW	1,3 ± 0,53	0,6 ± 0,20 #	0,6 ± 0,18 #	1,3 ± 0,67	1,1 ± 0,36
	nor. Hyp. aUWR	1,2 ± 0,39	0,7 ± 0,35 #	0,5 ± 0,22 #	1,1 ± 0,50	1,0 ± 0,51
	hyp. Hyp. NW	1,4 ± 0,38	0,6 ± 0,17 §	0,3 ± 0,10 §	1,2 ± 0,23	1,6 ± 0,37
	hyp.Hyp. aUWR	1,6 ± 0,58	0,4 ± 0,25 §	0,4 ± 0,20 §	1,4 ± 0,51	1,2 ± 0,51
DO₂ (ml O₂ · 100g · min)	scheinop. NW	5,6 ± 1,7	6,0 ± 1,4	7,4 ± 1,9	6,2 ± 1,8	6,8 ± 2,4
	scheinop. aUWR	5,8 ± 2,1	5,7 ± 1,5	7,2 ± 2,2	6,7 ± 2,3	7,8 ± 3,1
	nor. Hyp. NW	7,1 ± 2,0	7,9 ± 3,3	7,7 ± 2,3	6,8 ± 2,6	6,3 ± 2,4
	nor. Hyp. aUWR	6,3 ± 2,0	6,9 ± 4,8	6,5 ± 2,2	6,1 ± 1,9	6,7 ± 2,6
	hyp. Hyp. NW	5,3 ± 1,4	8,3 ± 4,2	14,8 ± 5,9 § §	5,9 ± 1,7	4,4 ± 2,2
	hyp.Hyp. aUWR	5,1 ± 1,5	10,4 ± 3,1	10,6 ± 3,4	4,9 ± 1,1	5,1 ± 1,8
O₂-Extraktionsrate	scheinop. NW	55 ± 5,2	50 ± 4,2	55 ± 4,1	57 ± 4,1	53 ± 6,9
	scheinop. aUWR	57 ± 7,9	55 ± 5,7	55 ± 9,4	53 ± 6,1	50 ± 3,1
	nor. Hyp. NW	55 ± 9,7	48 ± 11,9	51 ± 12,6	55 ± 10,2	54 ± 11,4
	nor. Hyp. aUWR	54 ± 10,5	55 ± 13,4	57 ± 10,1	59 ± 8,0	51 ± 12,3
	hyp. Hyp. NW	52 ± 10,0	23 ± 7,8 § §	30 ± 7,0 § §	57 ± 9,3	59 ± 12,7
	hyp.Hyp. aUWR	61 ± 14,1	35 ± 11,0 § §	41 ± 2,7 § §	64 ± 12,1	59 ± 14,9

Mittelwert ± Standardabweichung; * Signifikanter Unterschied beim Vergleich zwischen NW- und aUWR-Ferkeln unter identischen Beatmungsparametern, # zwischen scheinoperierter und normokapnischer bzw. § scheinoperierter und hyperkapnischer Hypoxiegruppe sowie § zwischen normo- und hyperkapnischer Hypoxiegruppe der jeweils gleichen Gewichtsklasse

Auch die Sauerstoffextraktion im Vorderhirn wies bei den Kontrollgruppen und normokapnischen Hypoxieferkeln ähnliche Raten auf. Unter hyperkapnisch-hypoxischen Bedingungen war nach 10 min Belastung die O₂-Entnahme der normalgewichtigen und wachstumsretardierten Ferkel gegenüber den Kontrolltieren um 55 % bzw. 35 % und nach 45 min um 45 % bzw. 35 % verringert (p<0,05). Jedoch zeigte sich eine um ein Drittel höhere Sauerstoffextraktion im Vorderhirn bei der aUWR- gegenüber der NW-Gruppe während der hyperkapnischen Hypoxie (p<0,05).

Die Tabelle 3.5.2. enthält die cerebralen metabolischen Umsatzraten für Glukose und Sauerstoff, den Glukose/Sauerstoff-Quotienten sowie den auf die metabolische Sauerstoffrate normierten Blutfluss im Vorderhirn der Versuchsgruppen.

Tabelle 3.5.2. Metabolische Umsatzrate für Glukose (CMR_{Glc}) und Sauerstoff ($CMRO_2$), Glukose/Sauerstoff-Quotient und auf die cerebrale metabolische Sauerstoffrate normierter Blutfluss ($CBF/CMRO_2$) im Vorderhirn der normalgewichtigen und asymmetrisch wachstumsretardierten Gruppen

		Ausgangswert	10 min Hyp.	45 min Hyp.	30 min Reox.	180 min Reox.
CMR_{Glc} (ml O ₂ · 100g · min)	scheinop. NW	27 ± 15	32 ± 19	37 ± 11	35 ± 12	19 ± 13
	scheinop. aUWR	30 ± 12	32 ± 13	38 ± 11	25 ± 12	27 ± 16
	nor. Hyp. NW	34 ± 17	48 ± 20	18 ± 11	29 ± 21	30 ± 18
	nor. Hyp. aUWR	27 ± 15	28 ± 17	35 ± 28	20 ± 10	19 ± 3
	hyp. Hyp. NW	25 ± 19	63 ± 28 \$	91 ± 63 \$ §	29 ± 24	22 ± 15
	hyp.Hyp. aUWR	25 ± 7	21 ± 12 *	14 ± 9 \$ *	23 ± 5	25 ± 11
$CMRO_2$ (ml O ₂ · 100g · min)	scheinop. NW	3,1 ± 0,8	3,0 ± 0,6	4,1 ± 1,1	3,5 ± 1,2	3,6 ± 1,2
	scheinop. aUWR	3,3 ± 1,2	3,1 ± 1,0	3,9 ± 1,4	3,4 ± 1,1	3,9 ± 1,6
	nor. Hyp. NW	3,8 ± 1,1	3,7 ± 1,2	3,5 ± 0,8	3,6 ± 1,3	3,6 ± 1,4
	nor. Hyp. aUWR	3,3 ± 1,0	3,7 ± 2,0	3,6 ± 1,2	3,5 ± 0,9	3,2 ± 0,8
	hyp. Hyp. NW	2,7 ± 0,8	2,0 ± 1,5	4,3 ± 1,5	3,3 ± 0,9	2,4 ± 0,8
	hyp.Hyp. aUWR	3,1 ± 0,7	3,8 ± 1,6	4,3 ± 1,2	3,1 ± 0,7	3,0 ± 1,0
Glc/O₂-Quotient (6 · CMR_{Glc} / $CMRO_2$)	scheinop. NW	1,1 ± 0,5	1,4 ± 0,7	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,4	0,9 ± 0,4
	scheinop. aUWR	1,2 ± 0,5	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,3	1,0 ± 0,4	1,4 ± 0,4
	nor. Hyp. NW	1,2 ± 0,4	1,8 ± 0,6	0,8 ± 0,5	1,2 ± 0,9	1,3 ± 0,4
	nor. Hyp. aUWR	1,1 ± 0,5	1,6 ± 1,1	1,2 ± 0,8	0,8 ± 0,3	0,9 ± 0,3
	hyp. Hyp. NW	1,2 ± 0,5	3,9 ± 3,0 \$	3,4 ± 2,5 \$ §	1,4 ± 1,0	1,4 ± 1,0
	hyp.Hyp. aUWR	1,1 ± 0,4	0,7 ± 0,3 *	0,5 ± 0,2 *	1,0 ± 0,2	1,2 ± 0,2
$CBF/CMRO_2$	scheinop. NW	14 ± 2,8	15 ± 2,6	14 ± 3,2	13 ± 2,7	15 ± 3,8
	scheinop. aUWR	14 ± 3,2	15 ± 2,5	16 ± 3,4	17 ± 2,6	19 ± 3,0
	nor. Hyp. NW	14 ± 2,5	35 ± 10,4	38 ± 12,6 #	15 ± 4,3	16 ± 4,7
	nor. Hyp. aUWR	17 ± 6,8	34 ± 9,7	36 ± 11,5 #	17 ± 4,9	21 ± 6,9
	hyp. Hyp. NW	17 ± 2,3	83 ± 30,4 \$ §	63 ± 7,9 \$ §	17 ± 1,2	16 ± 2,4
	hyp.Hyp. aUWR	14 ± 4,4	42 ± 8,9 * \$	44 ± 8,5 * \$ §	16 ± 4,8	19 ± 4,8

Mittelwert ± Standardabweichung; * Signifikanter Unterschied beim Vergleich zwischen NW- und aUWR-Ferkeln unter identischen Beatmungsparametern, # zwischen scheinoperierter und normokapnischer bzw. \$ scheinoperierter und hyperkapnischer Hypoxiegruppe sowie § zwischen normo- und hyperkapnischer Hypoxiegruppe der jeweils gleichen Gewichtsklasse

Die Glukoseumsatzraten der scheinoperierten und normokapnischen Hypoxiegruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede. Bei hyperkapnischer Hypoxie hingegen stieg der Glukoseumsatz bei den NW-Ferkeln im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 10 min bzw. 45 min um die Faktoren 2,0 bzw. 2,5 ($p < 0,05$). Im Gegensatz dazu reduzierte sich der CMR_{Glc} -Wert bei

den asymmetrisch wachstumsretardierten Tieren um 32 % bzw. 62 % ($p < 0,01$). Somit wiesen die aIUWR-Ferkel nach 10 min hyperkapnischer Hypoxie nur 32 % und nach 45 min Belastung nur 15 % des Glukoseumsatzes der NW-Gruppe auf ($p < 0,01$).

Der Glukose/Sauerstoff-Quotient der scheineroperierten Ferkel mit einem Wert von etwa 1,0 weist auf Glukose als das Hauptsubstrat des Hirnenergiestoffwechsels unter normokapnisch-normoxischen Bedingungen hin. Eine normokapnische Hypoxie bewirkte keine wesentlichen Veränderungen des Umsatzverhältnisses. Bei Kombination der moderaten Hypoxie mit einer Hyperkapnie stieg der Wert der NW-Versuchsgruppe gegenüber den entsprechenden Kontrollferkeln um den Faktor 2,7 ($p < 0,05$) und im Vergleich zu den aIUWR-Tieren um den Faktor 7,0 ($p < 0,01$). Mit 3,9 bzw. 3,4 nach 10 min bzw. 45 min war das Glukose/Sauerstoff-Umsatzverhältnis der NW-Schweine während der hyperkapnischen Hypoxie größer 1,0 ($p < 0,01$). Bei den aIUWR-Ferkeln fanden sich im Gegensatz dazu Quotienten von 0,7 bzw. 0,5 nach 10 min bzw. 45 min hyperkapnischer Belastung ($p < 0,05$).

Der auf die cerebrale metabolische Sauerstoffrate normierte Blutfluss im Bereich des Vorderhirns war bei den scheineroperierten NW- und aIUWR-Tieren identisch. Durch die normokapnische Hypoxie erhöhte sich der Quotient bei den normalgewichtigen wie wachstumsretardierten Ferkeln gegenüber den Kontrollgruppen um den Faktor 2,3 und normalisierte sich nach 30 min Reoxygenierung vollständig. Während der hyperkapnischen Hypoxie stieg der auf den Sauerstoffumsatz normierte Blutfluss bei den NW-Ferkeln nach 10 min um den Faktor 5,5 und nach 45 min um 4,5 im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,01$). Ein derartiger Anstieg konnte bei den asymmetrisch wachstumsretardierten Tieren nicht nachgewiesen werden. Hier war jeweils eine Steigerung um den Faktor 2,8 vorhanden ($p < 0,01$). Auch in dieser Versuchsreihe normalisierte sich der Wert bereits nach 30 min Reoxygenierung vollständig.

Die Steigerung des auf die cerebrale metabolische Sauerstoffrate normierten Blutflusses fiel bei den NW- gegenüber den aIUWR-Ferkeln nach 10 bzw. 45 min hyperkapnischer Hypoxie um die Faktoren 2,0 bzw. 1,5 höher aus ($p < 0,01$).

Die Abbildungen 3.5.1. und 3.5.2. stellen den exponentiellen Zusammenhang zwischen der auf den Sauerstoffumsatz normierten Durchblutung im Vorderhirn und dem arteriellen O_2 -Gehalt nach 10 und 45 min normo- bzw. hyperkapnischer Hypoxie dar.

Bei der Betrachtung der Abbildung 3.5.1., welche die Werte bei normokapnischer Hypoxie darstellt, und der Quotienten $CBF/CMRO_2$ der Tabelle 3.5.2., lassen sich sowohl bei Normoxie als auch zum Zeitpunkt des Sauerstoffmangels zwischen NW- und aIUWR-Ferkeln keine Unterschiede hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen O_2 -Gehalt und Hirndurchblu-

tung nachweisen. Der Anstieg der Trendlinie der nichtlinearen Regression beider Versuchsgruppen war ebenfalls übereinstimmend.

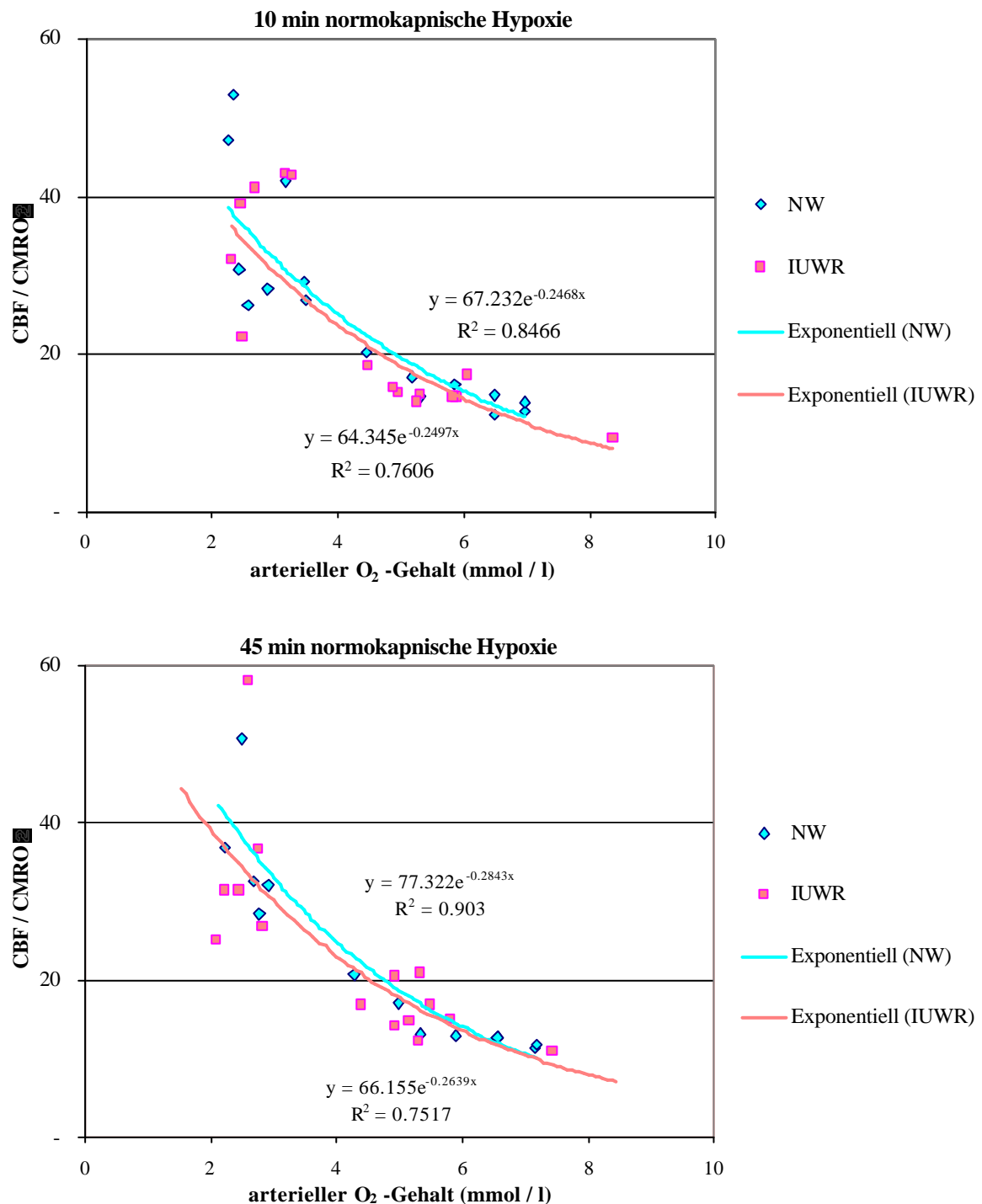


Abbildung 3.5.1. Auf Sauerstoffumsatz normierter Blutfluss (CBF/CMRO₂) bei entsprechender arterieller Sauerstoffkonzentration der normalgewichtigen und asymmetrisch wachstumsretardierten Ferkelgruppen nach 10 min und 45 min normokapnischer Hypoxie; optimale Approximation der Werte durch Exponentialfunktion (R^2 = Bestimmtheitsmaß)

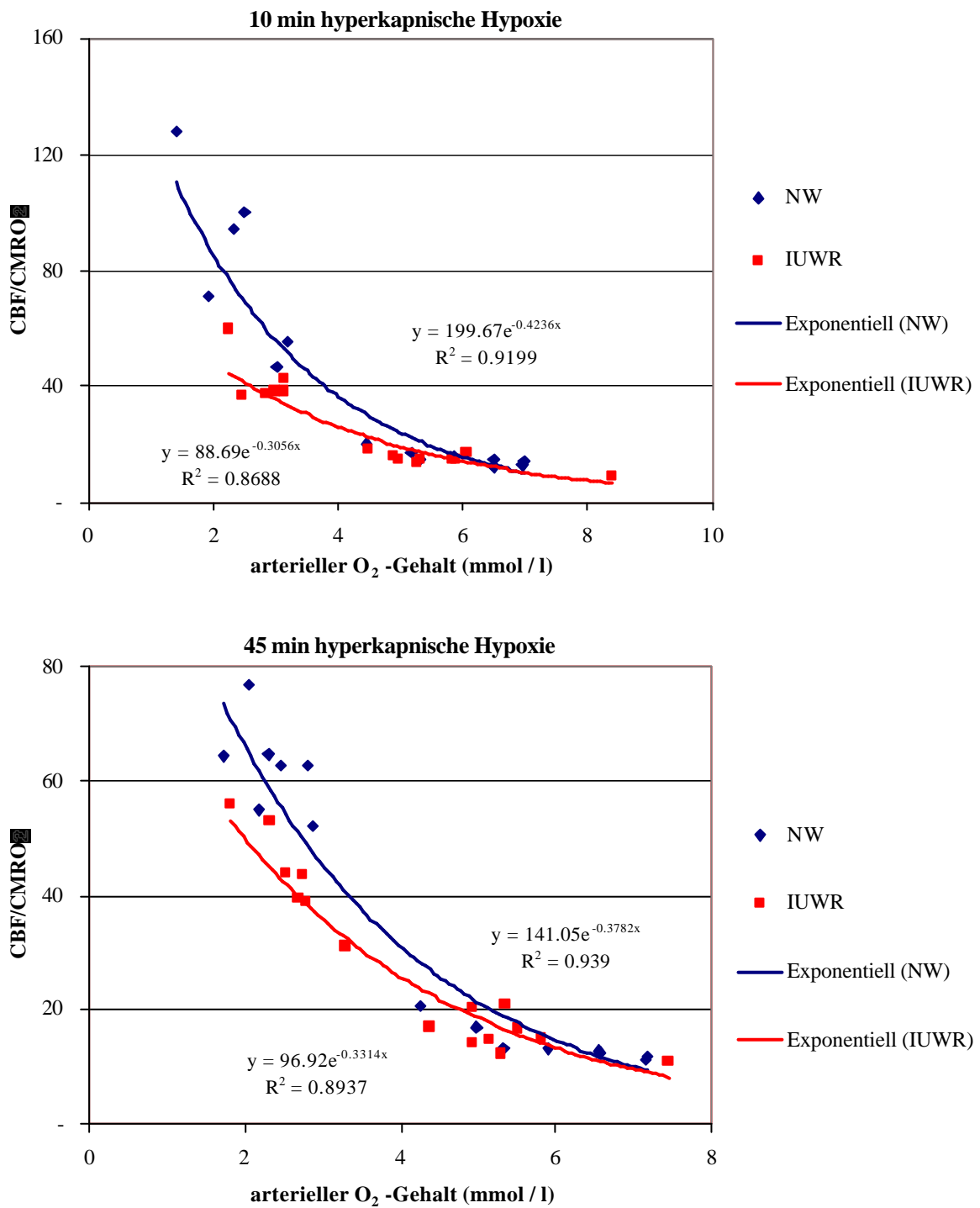


Abbildung 3.5.2. Auf Sauerstoffumsatz normierter Blutfluss (CBF/CMRO₂) bei entsprechender arterieller Sauerstoffkonzentration der normalgewichtigen und asymmetrisch wachstumsretardierten Ferkelgruppen nach 10 min und 45 min hyperkapnischer Hypoxie; optimale Approximation der Werte durch Exponentialfunktion (R^2 = Bestimmtheitsmaß)

Ein anderer Befund ergab sich bei den Tieren, die einer hyperkapnischen Hypoxie ausgesetzt waren. Der auf die cerebrale metabolische Sauerstoffrate normierte Blutfluss im Vorderhirn

war hier, wie bereits erwähnt, bei den normalgewichtigen im Vergleich zu den asymmetrisch wachstumsretardierten Ferkeln signifikant erhöht (Mittelwertvergleich Tabelle 3.5.2.).

Die Abbildung 3.5.2. stellt zudem die Unterschiede der Hirndurchblutungsregulation der Versuchsgruppen während des O₂-Mangels dar. Die NW-Tiere benötigen hierbei zum Erreichen eines den aIUWR-Ferkeln vergleichbaren oxidativen Stoffwechsels eine erheblich höhere Perfusionrate im Vorderhirn. Nach Prüfung der 95 %-Konfidenzintervalle konnten allerdings bei den Anstiegskoeffizienten der Trendlinie der nichtlinearen Regression keine signifikanten Unterschiede zwischen der NW- und aIUWR-Versuchsgruppe nachgewiesen werden.

3.6. Der cerebrale Energiestoffwechsel

Die Abbildungen 3.6.1. bis 3.6.4. stellen die regionalen cerebralen Konzentrationen der Energiestoffwechselmetabolite ATP, Creatinphosphat, Glukose und Laktat am Ende der Versuche dar. Es handelt sich somit nicht um Verlaufsdarstellungen.

Die Kontrolltiere wiesen in allen Regionen des Gehirns übereinstimmende Konzentrationen an ATP und Creatinphosphat auf. Auch nach den normo- und hyperkapnischen Hypoxieserien fanden sich keine signifikanten Unterschiede der ATP-Gehalte zwischen den Versuchsgruppen. Die cerebralen Creatinphosphatkonzentrationen der aIUWR-Ferkel, die einer normokapnischen Hypoxie ausgesetzt wurden, waren im Bereich aller untersuchten Hirnregionen um 50 %, verglichen mit der normalgewichtigen ($p < 0,05$), und 35 % mit der entsprechenden scheinoperierten Gruppe reduziert. Tendenziell fanden sich bei den wachstumsretardierten Tieren auch nach der hyperkapnischen Hypoxie erniedrigte CP-Konzentrationen.

Die Creatinphosphatwerte der normalgewichtigen Hypoxie-Gruppen stimmten mit denen der scheinoperierten Ferkel überein.

Die regionalen cerebralen Glukosekonzentrationen (Abbildung 3.6.3.) der scheinoperierten asymmetrisch wachstumsretardierten Tiere betrugen 40 % des Wertes der normalgewichtigen Ferkel ($p < 0,05$). Nach einstündiger normokapnischer Hypoxie und Reoxygenierung waren die Glukosegehalte im Gehirn bei der aIUWR- um 50 % im Vergleich zur NW-Gruppe reduziert ($p < 0,05$). Auch nach der hyperkapnischen Hypoxie waren die regionalen Glukosekonzentrationen im Gehirn der wachstumsretardierten gegenüber den normalgewichtigen Ferkeln um ein Drittel verringert. Eine große Streuung der Werte führte jedoch zu keinem signifikanten Unterschied. Insgesamt wiesen die aIUWR- wie NW-Gruppen weitgehend ähnliche Konzentrationen in den untersuchten Hirnregionen auf.

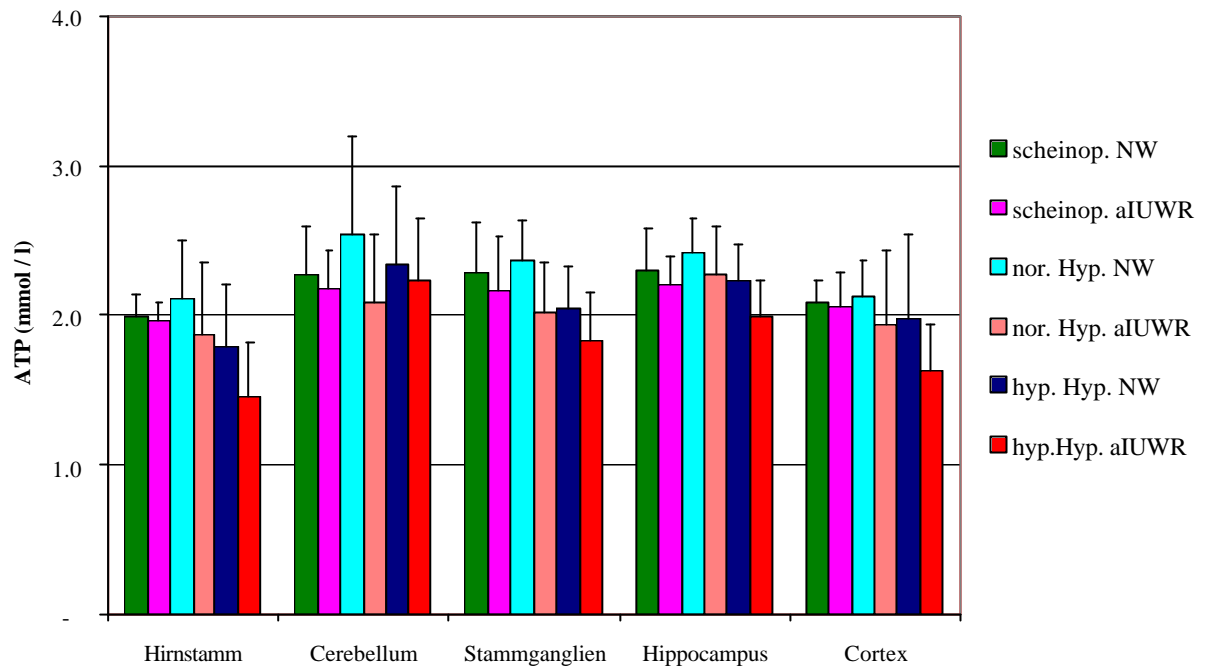


Abbildung 3.6.1. Regionale cerebrale Konzentrationen an ATP der normalgewichtigen und asymmetrisch wachstumsretardierten Ferkelgruppen; Mittelwert + Standardabweichung

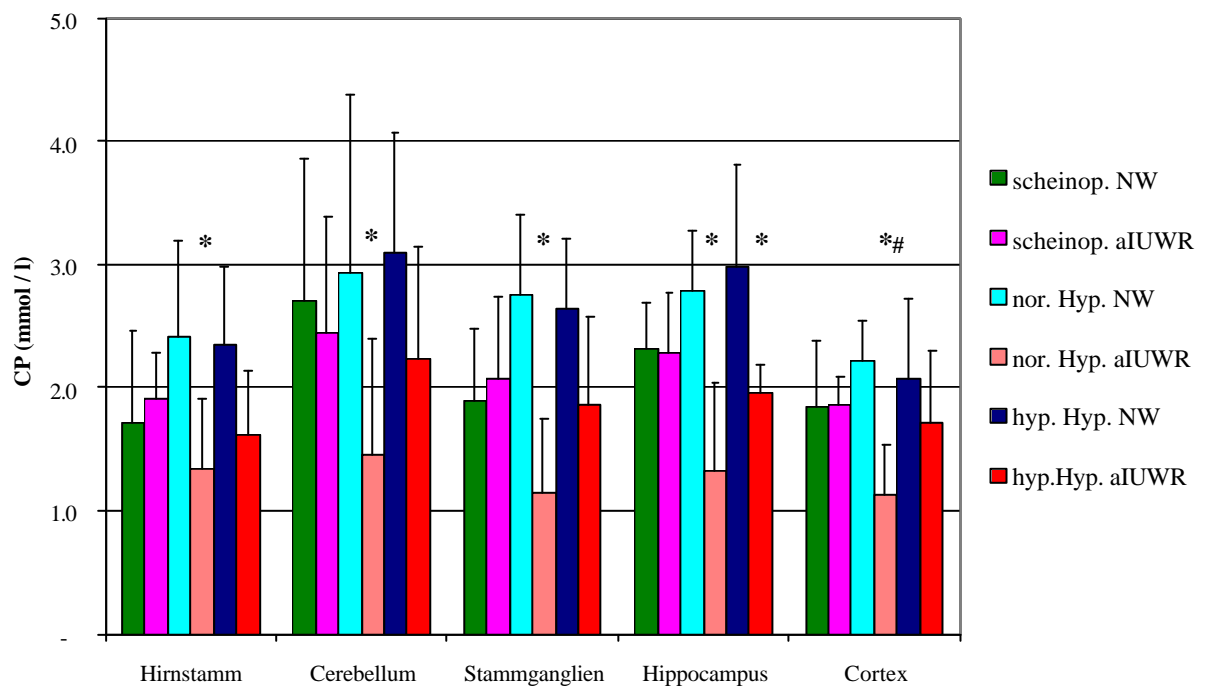


Abbildung 3.6.2. Regionale cerebrale Konzentrationen an Creatinphosphat (CP) der normalgewichtigen und asymmetrisch wachstumsretardierten Ferkelgruppen; Mittelwert + Standardabweichung; * Signifikanter Unterschied beim Vergleich zwischen NW- und aIUWR-Ferkeln unter identischen Beatmungsparametern, # zwischen scheineroperierter und normokapnischer Hypoxiegruppe der jeweils gleichen Gewichtsklasse

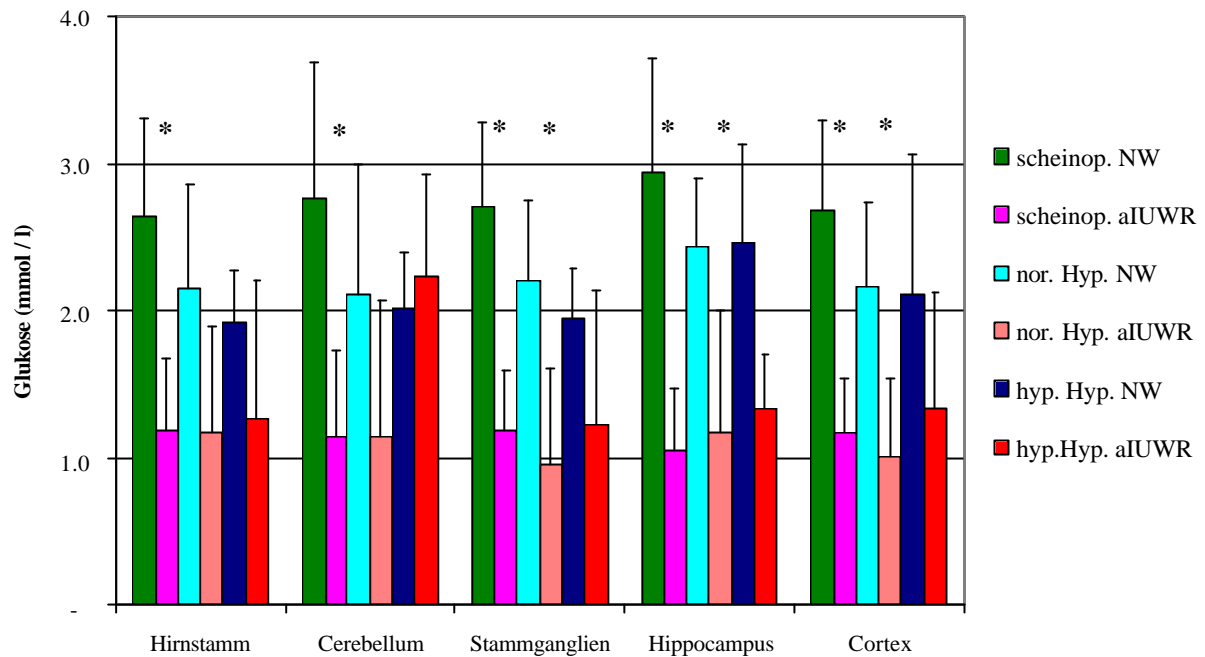


Abbildung 3.6.3. Regionale cerebrale Konzentrationen an Glukose der normalgewichtigen und asymmetrisch wachstumsretardierten Ferkelgruppen; Mittelwert + Standardabweichung; * Signifikanter Unterschied beim Vergleich zwischen NW- und aIUWR-Ferkeln unter identischen Beatmungsparametern

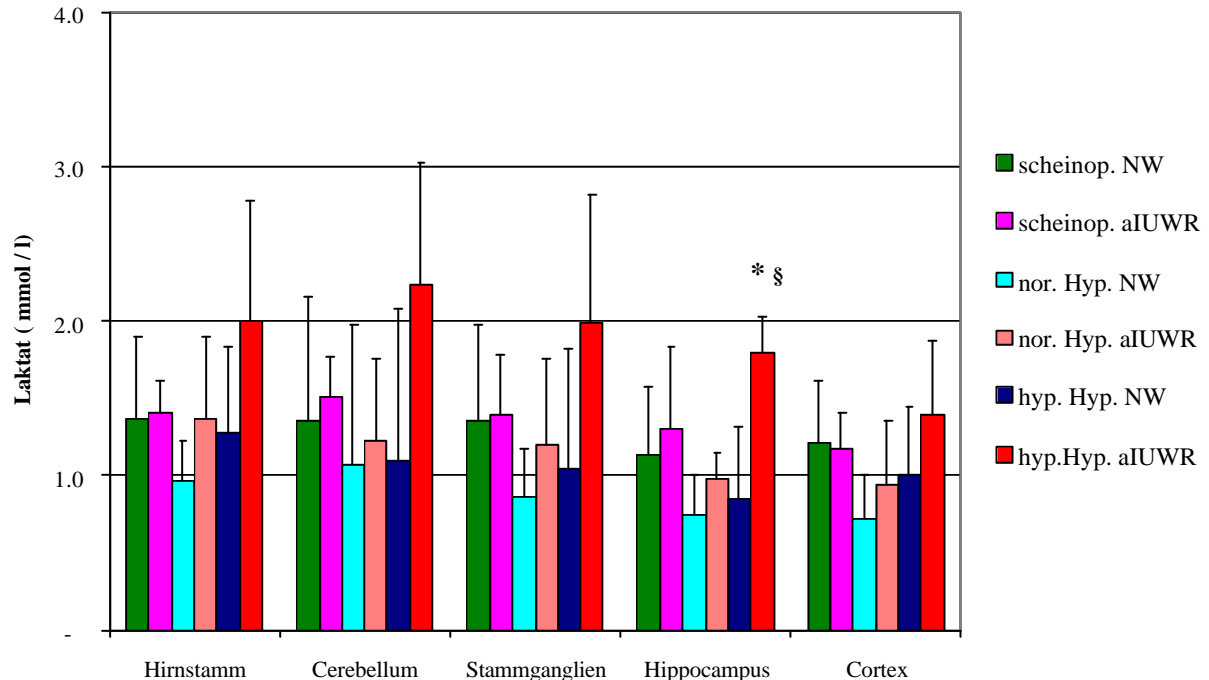


Abbildung 3.6.4. Regionale cerebrale Konzentrationen an Laktat der normalgewichtigen und asymmetrisch wachstumsretardierten Ferkelgruppen; Mittelwert ± Standardabweichung; * Signifikanter Unterschied beim Vergleich zwischen NW- und aIUWR-Ferkeln unter identischen Beatmungsparametern, § zwischen normo- und hyperkapnischer Hypoxiegruppe der jeweils gleichen Gewichtsklasse

Die regionalen cerebralen Laktatkonzentrationen (Abbildung 3.6.4.) der scheinoperierten Gruppen waren übereinstimmend. Die normokapnische Hypoxie bewirkte keine nachweisbare Veränderung bei den Laktatgehalten im Gehirn. Nach hyperkapnisch-hypoxischer Belastung fand sich bei den aIUWR-Ferkeln im Vergleich zur Kontrollgruppe ein Trend zu erhöhten Laktatgehalten. Gegenüber den normalgewichtigen Ferkeln waren die regionalen Konzentrationen bei den aIUWR-Tieren im Bereich von Stammhirn und Cortex um 30 %, in den übrigen Regionen um 50 % erhöht; aufgrund der hohen Streuung der Werte war jedoch eine Signifikanz nur in der Hippocampusregion vorhanden ($p < 0,01$). Die Laktatkonzentrationen der normalgewichtigen Hypoxiegruppen entsprachen insgesamt denen der scheinoperierten NW-Tiere.

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Methode

4.1.1. Das Tiermodell

Das Ferkel ist ein seit nunmehr drei Jahrzehnten genutztes, etabliertes Tiermodell in der perinatalmedizinischen Grundlagenforschung zur Aufklärung der Mechanismen der Geburtsasphyxie sowie postpartaler Anpassungsstörungen. Aktuell handelt es sich um die am häufigsten genutzte Tierspezies in der Neonatalforschung (Fugelseth et al. 1999).

Gründe für die Verwendung der Ferkel sind ein übereinstimmender Reifegrad zum Geburtszeitpunkt sowie ähnliche regulatorische Mechanismen des Herz-Kreislauf- (Gootman 1986), respiratorischen und gastrointestinalen Systems (Fowden et al. 1986, Odle 1997) im Vergleich zum menschlichen Neugeborenen. Die hämatologischen Basisparameter sind wie die des Wasser- und Elektrolythaushaltes dem Menschen ähnlich (DeRoth und Downie 1978).

Gleiches gilt für die cerebrale Perfusion und grundlegende Parameter des Glukoseumsatzes im Gehirn (Flecknell et al. 1982). Jedoch muss für die Vergleichbarkeit zum Menschen der Anteil der cerebralen Glukoseutilisation an der des gesamten Körpers beachtet werden. Dieser beträgt beim Ferkel 15-20 % und ist somit erheblich geringer als der bis zu 90 %ige Anteil beim menschlichen Neugeborenen (Bier et al. 1977, Flecknell und Wotton 1989). Desweiteren unterscheidet sich auch das Hirngewicht mit 2 % beim Ferkel gegenüber 12 % Anteil am Körpergewicht beim menschlichen Neonaten deutlich (Flecknell und Wootton 1989).

Für den Einsatz von neugeborenen Schweinen für kliniknahe Studien sprechen eine gute Verfügbarkeit sowie die insbesondere gegenüber den etablierten Ratten- und Hundemodellen günstigere Größe für chirurgische Instrumentierungen.

Zunehmend wurden in den letzten zwei Jahrzehnten auch die erwähnten Eigenschaften des Ferkels als perinataler Hirnentwickler (Dobbing 1972) zur Erforschung von prä- und intrapartalen Geburtskomplikationen sowie der neonatalen Anpassung und deren Störungen genutzt. Das neugeborene Ferkel ist jetzt ein eingeführtes, gut standardisiertes Tiermodell zur Erforschung von Perfusion und Stoffwechsel des ZNS sowie deren Pathologie (Bauer et al. 1999).

Für diese Arbeit war bei der Wahl des Tiermodells neben diesen Gesichtspunkten insbesondere das natürliche Auftreten von reifgeborenen asymmetrisch wachstumsretardierten und

normalgewichtigen Tieren innerhalb eines Wurfes (Widdowsen 1971) von entscheidender Bedeutung. Die morphometrischen Merkmale der aIUWR-Ferkel entsprechen denen, die für menschliche Neugeborene maßgeblich sind (Chiswick 1985).

Bei wachstumsretardierten Reifgeborenen treten 3-5fach häufiger intranatale Asphyxien auf (Levene et al. 1985). Eine Verbesserung der noch immer ungenügenden Charakterisierung der cerebralen Gefährdung von reifgeborenen normalgewichtigen und insbesondere aIUWR-Neonaten durch eine perinatale Asphyxie und postpartale respiratorischen Anpassungsstörungen sind die entscheidenden Motivationen dieser Arbeit. So wurden die cerebrale Perfusion und der Hirnenergiestoffwechsel unter einer moderaten normo- und hyperkapnisch-hypoxischen Belastung untersucht, um mögliche Unterschiede der cerebralen Reaktionsweise von NW- und aIUWR-Neugeborenen nachzuweisen. Eine Studie mit vergleichbarer Aufgabenstellung ist bisher nicht bekannt.

4.1.2. Versuchsbedingungen und Messmethodik

Allgemein bekannt ist eine dosisabhängige Depression des Herz-Kreislaufsystems durch Inhalationsanästhetika, welche auch in dieser Arbeit berücksichtigt werden muss. Das hier verwendete Anästhesiekonzept mit Isofluran als Hypnotikum und Lachgas als Analgetikum beeinflusst das kardiovaskuläre System bei neugeborenen Ferkeln in der während der experimentellen Untersuchungen verwendeten Dosierung aber nur wenig. So zeigt Isofluran gegenüber Halothan und Enfluran eine geringere linksventrikuläre und HMV-Veränderung (Manohar und Parks 1984^a und 1984^b) und wurde aus diesen Gründen eingesetzt. Durch die direkte vasodilatatorische Wirkung des volatilen Anästhetikums nimmt der periphere Widerstand bei übereinstimmendem Herzminutenvolumen leicht ab (Schieber et al. 1986). Die Kombination einer Isoflurannarkose mit Lachgas hebt jedoch diesen Effekt partiell aufgrund einer geringgradigen sympathikoadrenergen Stimulation mit Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes und des Herzzeitvolumens durch das Lachgas wieder auf (Lundeen et al. 1983, Larsen 1995).

Satas et al. (1996) ermittelten für neugeborene normotherme Ferkel einen Wert der minimalen alveolären Konzentration (MAC) für Isofluran von 2,47 Vol.% bzw. 1,83 Vol.% für einen definierten Schmerzreiz am Huf bzw. Schwanz. Bei adulten Schweinen wird der MAC-Wert, welcher in 100 % Sauerstoff 1,55 Vol.% beträgt, bei 50 % Lachgas in der Inspirationsluft um 30% und bei 66 % N₂O um 42% reduziert (Eisele et al. 1985). Der in dieser Arbeit während aller Versuchsphasen verwendete inspiratorische Lachgasanteil belief sich auf 66 %. Zwar

erfolgte für neugeborene Ferkel bisher keine MAC-Bestimmung von Isofluran bei N₂O-Supplementierung, jedoch wäre bei ähnlichen Verhältnissen wie denen des adulten Schweins von einem MAC-Wert in 66 % Lachgas von ca. 1,1 auszugehen. Folglich stellte die in dieser Arbeit eingesetzte Isoflurankonzentration von 0,25 Vol.% eine weit unterhalb des MAC-Wertes liegende Sedierung dar. Das Auftreten von gravierenden kardiovaskulären Nebenwirkungen im Sinne einer Depression durch das Anästhesiekonzept war somit unwahrscheinlich. Für die offensichtlich suffiziente Schmerzausschaltung bei allen Versuchen sprachen die unveränderten Werte von Herzfrequenz und arteriellem Blutdruck im Vergleich zu wachen neugeborenen Ferkeln (Stonestreet et al. 1995) bzw. anderen Analgesieverfahren (Alward et al. 1978). Das hier zur Muskelrelaxation eingesetzte Pancuronium zeigt unter kontrollierter Ventilation bei neugeborenen Ferkeln keinen Einfluss auf das Herz-Kreislauf-System (Easa et al. 1993). Jedoch sind speziell für wachstumsretardierte Tiere noch keine entsprechenden Untersuchungen durchgeführt worden.

Die Entnahme der hirnvenösen Blutproben erfolgte aus dem Confluens sinuum. Dadurch wird eine repräsentative Aussage über das gemischte zentralvenöse Blut des Vorderhirns ermöglicht (Flecknell et al. 1982), das als besonders vulnerabler Hirnteil bekannt ist (Berger und Garnier 2000). Eine Charakterisierung des Gesamtgehirns war aufgrund der technisch nicht kanülierbaren Abflusswege der infratentoriellen Region nicht angestrebt.

Die in dieser Arbeit verwendete Mikrosphärentechnik wurde durch Walter et al. (1997) bereits umfassend beschrieben und validiert. Hier sei nochmals auf die gegenüber radioaktiv markierten Mikrosphären gleichwertige Präzision der Organperfusionsmessung bei einfacher Handhabung hingewiesen. Die Methode der Energiemetabolitbestimmung wurde durch Bauer et al. (1998^a) besprochen.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1. Einfluss der asymmetrischen Wachstumsretardierung

Die Auswahl der Ferkel erfolgte entsprechend der von Bauer et al. (1989, 1998^b) erarbeiteten Klassifikation zur Einteilung der Tiere dieser Kreuzung. Dabei wurden Schweine zur normalgewichtigen Gruppe bei einem Geburtsgewicht oberhalb der 40. Gewichtsperzentile und zur wachstumsretardierten Gruppe bei einem Gewicht zwischen der 5. und 10. Perzentile zugeordnet.

Die morphometrischen Daten entsprachen den Kriterien zur Auswahl der Ferkel und Zuordnung zur jeweiligen Versuchstiergruppe. Die für die aIUWR charakteristische Wachstumsverzögerung der Leber von ~ 50 % (Widdowsen 1971, Crane und Kopta 1980, Lang et al. 1999) konnte in dieser Arbeit nachgewiesen werden. Dagegen war das Hirngewicht der wachstumsretardierten Ferkel gegenüber den normalgewichtigen Tiere mit ~ 12 % deutlich weniger reduziert und folglich war das Gehirn der aIUWR-Schweine relativ zum Körper um den Faktor 1,6 größer als bei den NW-Tieren. Bei aIUWR erfolgt, wie erwähnt, intrauterin eine präferentielle Versorgung und Entwicklung des Gehirns („brain sparing-phenomenon“). Dies stellt offensichtlich einen fetalen Anpassungsmechanismus an eine nicht ausreichende intrauterine Substratbereitstellung von Glukose, Aminosäuren und Sauerstoff aufgrund einer Plazentainsuffizienz (s.o.) dar, die zumindest bei schwerer Ausprägung neben einer chronischen Hypoxämie auch eine Hyperkapnie und Azidose aufweist (Soothill et al. 1987, Wollmann 1998, Carter 1993).

Der für die aIUWR pathognomonische Gehirn/Leber-Quotient zeigte bei den aIUWR-Ferkeln einen um ~ 85 % höheren Wert. Dieser Quotient stellt das entscheidende morphometrische Kriterium für die Zuordnung der Tiere zur normalgewichtigen bzw. asymmetrisch wachstumsretardierten Tiergruppe (Robson und Chang 1995) dar.

Die hier ermittelten Körper- und Organgewichte sowie der Gehirn/Leber – Quotient der NW- und aIUWR-Ferkel stimmen mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen überein (Glauser 1966, DeRoth und Downie 1978, Flecknell und Wootton 1989). Somit war die Zuordnung der Versuchstiere für die angestrebten Untersuchungen adäquat.

Zwischen den normalgewichtigen und wachstumsretardierten scheinoperierten Tieren, die einer leichten Anästhesie und normokapnischer Beatmung ausgesetzt waren, fanden sich keine Unterschiede der Hämoglobin-, Laktatwerte und Blutgasparameter. Die aIUWR- Ferkel der Kontrollgruppe wiesen jedoch einen rund 40 % niedrigeren Gehalt an arterieller Glukose bei ähnlichen arteriovenösen Konzentrationsdifferenzen von Glukose wie die normalgewichtigen Tiere auf. Diese Ergebnisse entsprachen weitgehend den Werten der Studien bei neugeborenen Ferkeln von Flecknell et al. (1983, 1989) und DeRoth und Downie (1978). Nach den eigenen Resultaten erfolgte bei den aIUWR-Schweinen trotz erniedrigter Blutglukosespiegel keine Einschränkung der cerebralen Glukoseutilisation bei mit den NW-Tieren übereinstimmender Hirndurchblutung.

Niedrigere Plasmaglukosewerte bei neugeborenen wachstumsretardierten Menschen und Ferkeln im Vergleich zu normalgewichtigen Neonaten sind aus einer Vielzahl von Untersuchun-

gen bekannt (Cowett und Stern 1987, Flecknell und Wootton 1989, Greisen 1997). Postpartal stehen dem aIUWR-Schwein gegenüber normalgewichtigen Wurfgeschwistern niedrigere Glykogenreserven der Leber zur Aufrechterhaltung seines Blutzuckerspiegels zur Verfügung (Widdowson 1971, Kliegman 1989), und die Glukoneogenese ist in der unmittelbaren Neugeborenenperiode (bis 6 h postpartal) nur geringfügig vorhanden (Behrman et al. 1996). Die intestinale Resorptionskapazität der aIUWR-Ferkel ist um 30 % reduziert, die Enzymausstattung des Darmes vermindert (Xu et al. 1994) und nur ein Bruchteil des Körperfettes, das selbst bei normalgewichtigen Tieren nur 1 % des Körpergewichts ausmacht, mobilisierbar (DeRoth und Downie 1978). Geburtskomplikationen wie eine perinatale Asphyxie, die in Kombination mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung 3-5 mal häufiger auftreten (Levene et al. 1985), führen aufgrund der exzessiven Katecholaminfreisetzung und des ablaufenden anaeroben Glukoseumsatzes zu einer raschen Glykogenentspeicherung (Herpin et al. 1996).

Neugeborene Ferkel säugen etwa alle 1-2 h. Zwischen dem letzten Säugen und dem Beginn der Versuche dieser Arbeit lag ein Zeitraum von = 6 h; folglich war hier ein Einflussfaktor vorhanden, der zu erniedrigten Blutzuckerwerten insbesondere bei aIUWR-Tieren beigetragen haben könnte. Dies könnte eine Ursache dafür sein, dass die in dieser Arbeit ermittelten Unterschiede der arteriellen Blutglukosekonzentrationen zwischen normalgewichtigen und wachstumsretardierten Ferkeln deutlicher ausfielen als in der Studie von Flecknell et al. (1983). Dort war bei den aIUWR-Tieren mit 20 % eine geringere Reduktion des Blutglukosegehaltes im Vergleich zu dem in dieser Arbeit ermittelten Wert von 40 % bestimmt worden. Allerdings sei nochmals hingewiesen, dass dies keinen Einfluss auf den Glukoseumsatz des Gehirns im Vergleich zur NW-Gruppe in unserer Untersuchung hatte.

Die Herzkreislaufparameter der normalgewichtigen und asymmetrisch wachstumsretardierten Ferkel zeigten keine wesentlichen Unterschiede. Die von DeRoth und Downie (1978) beschriebenen niedrigeren Blutdrucke und Herzfrequenzen der neugeborenen aIUWR-Schweine konnten in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Als mögliche Ursache kann dabei das dort als Hypnotikum verwendete Pentobarbital vermutet werden. So beschrieben die gleichen Autoren signifikant geringere Plasmaproteinkonzentrationen bei den wachstumsretardierten Ferkeln. Folglich ist eine verstärkte Kreislaufdepression durch eine erhöhte Konzentration an wirksamen, nicht proteingebundenen Barbiturat in dieser Arbeit zu vermuten. Da keine Angaben hinsichtlich der Körperkerntemperatur und ihrer Konstanzhaltung durch DeRoth und Downie gemacht wurden, könnte eine weitere Ursache für die unterschiedlichen Kreislauf-

parameter eine im Gegensatz zu dieser Studie nicht ausreichende Temperaturkontrolle der Versuchstiere sein.

Die Kreislaufparameter der neugeborenen NW-Ferkel stimmen mit denen anderer Untersuchungen im Wachzustand (Stonestreet et al. 1995) bzw. denen unter Einsatz anderer Anästhesiekonzepte wie α -Chloralose (Anwar et al. 1996, Leffler 1997^a) oder der Kombination Lachgas / Ketamin (Alward et al. 1978) erhobenen insgesamt überein. Allerdings wurden durch o. g. Autoren Tiere mit einem postpartalen Alter von bis zu 96 h und nicht, wie in dieser Arbeit, von unter 24 h verwendet.

Die Untersuchung der globalen wie regionalen cerebralen Perfusion ergab keine Unterschiede zwischen den Kontrollgruppen. Folglich war die nutritive Hirndurchblutung bei gleichem Sauerstoffumsatz unter den experimentellen Bedingungen bei normalgewichtigen und asymmetrisch wachstumsretardierten Ferkeln übereinstimmend. Aufgrund des relativ zum Körper größeren Gehirns stand den aIUWR-Tieren mit 9 % des Herzzeitvolumens ein nahezu doppelt so großer Anteil am HMV gegenüber 5 % bei der NW-Gruppe für die cerebrale Perfusion zur Verfügung. Die Werte der Hirndurchblutung der wachstumsretardierten neugeborenen Ferkel entsprachen den von Flecknell et al. (1983) ermittelten Ergebnissen, wobei die Autoren wache, nichtnarkotisierte Schweine untersuchten. Im Gegensatz dazu wiesen die NW-Tiere bei Flecknell et al. eine rund ein Fünftel höheren Hirndurchblutung auf. Dies war an eigenen Untersuchungen nicht nachweisbar. Bei wachen, neugeborenen Ferkeln – allerdings im Alter von bis zu 4 Tagen - fanden Stonestreet et al. (1995) eine Hirndurchblutung, die nochmals ca. 20 % über den Werten von Flecknell et al. lag. Somit muss im Gegensatz zu den nicht beeinflussten Herz-Kreislauf-Parametern von einer Reduktion der Hirndurchblutung durch die milde Narkose ausgegangen werden. Eine ähnliche Verminderung der cerebralen Perfusion bei ansonsten konstanten Werten von Blutdruck und Herzfrequenz wurde von Scalais et al. (1992) bei wachen, neugeborenen Ferkeln nach Applikation von Phenobarbital nachgewiesen. Der Einsatz anderer Anästhesiekonzepte hingegen erbrachte dieser Arbeit ähnliche Werte der Hirndurchblutung (Armstead und Kurth 1994, Anwar et al. 1996).

Das cerebrale Sauerstoffangebot, die O_2 -Extraktionsrate sowie der cerebrale O_2 - und Glukoseumsatz waren zwischen den normalgewichtigen und asymmetrisch wachstumsretardierten Kontrolltieren übereinstimmend. Hingegen wiesen die Ergebnisse der Studie von Flecknell et al. (1983) zwar ähnliche Werte der normalgewichtigen Ferkel im Vergleich zu unseren Untersuchungen auf, jedoch war in ihrer Studie bei den aIUWR-Tieren bei übereinstimmendem Sauerstoffumsatz - als dem entscheidenden Parameter des oxidativen Hirnstoffwechsels - der

cerebrale Glukoseumsatz um ca. 40 % gegenüber dieser Arbeit geringer. Dem Versuchsdesign des Autors war jedoch nicht vollständig zu entnehmen, ob die Ferkel nach der chirurgischen Instrumentierung bis zur Erholung von der Narkose (lt. Verfasser 4–16 h) Nahrung zu sich nehmen konnten bzw. diese ihnen appliziert wurde. Somit wäre eine Umstellung des Hirnstoffwechsels im Falle einer Nahrungskarenz mit verstärkter Nutzung alternativer Substrate wahrscheinlich und hätte folglich direkten Einfluss insbesondere auf den cerebralen Glukoseumsatz. Für diese Interpretation würde der bei Flecknell et al. ebenfalls geringere Glukose/Sauerstoff-Quotient (0,8 versus 1,3) der wachstumsretardierten Schweine sprechen. Dieser Quotient beträgt bei alleiniger Verbrennung von jeweils 1 Mol Glukose mit 6 Mol Sauerstoff bzw. deren Vielfache 1,0. Die Nahrungskarenz der Tiere der eigenen Untersuchung betrug = 6 h.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass das in dieser Arbeit verwendete experimentelle Design weitgehend übereinstimmende Bedingungen hinsichtlich des oxidativen Stoffwechsels und der Durchblutung des Gehirns wie bei wachen neugeborenen Ferkeln aufweist und das Analgosedierungskonzept den vorgegebenen gesetzlichen Anforderungen entspricht.

Der Glukose/Sauerstoff-Quotient der Kontrolltiere war etwas größer als 1,0, was einen Hinweis auf eine fast alleinige Nutzung von Glukose als Substrat des cerebralen Energiemetabolismus liefert und außerdem auf einen geringen Anteil zusätzlich nichtoxidativ genutzter Glukose hinweist. Diese könnte für katabole Prozesse im Gehirn genutzt oder aber als Substrat in die Energiegewinnung via anaerober Glykolyse eingespeist werden. Letzteres ist allerdings aufgrund des gerade beschriebenen, mit wachen Ferkeln übereinstimmenden Sauerstoffangebotes eher unwahrscheinlich.

Während die regionalen Konzentrationen der Energiestoffwechselmetabolite ATP, Creatinphosphat und Laktat im Hirngewebe der scheinoperierten Ferkelgruppen keine Unterschiede zeigten, waren die Glukosegehalte bei den aIWR-Ferkeln mit 40 % des Wertes der NW-Tiere in allen untersuchten Hirnregionen erheblich geringer. Diese stehen offensichtlich im Zusammenhang mit den ebenfalls reduzierten Blutzuckerwerten (Silver und Erecinska 1994) und niedrigeren cerebralen Glykogenspeichern (Kliegman 1988).

Bei asymmetrisch wachstumsretardierten Ratten aufgrund einer uteroplazentaren Insuffizienz konnte eine um 45 % höhere Expression des cerebralen Glukosetransporterprotein GLUT 1 (Plexus choroideus, Ependym, Glia) sowie eine quantitative Übereinstimmung des Glukosetransporterprotein GLUT 3 (neuraler Glukosetransport) nachgewiesen werden (Vannucci und Yager 1998, Sadiq et al. 1999). Diese kompensatorisch erhöhte Expression von GLUT 1

könnte außerdem zum o. b. „brain sparing-phenomenon“ der aIUWR einen wesentlichen Beitrag leisten (Sadiq et al. 1999). Zwar existieren bisher keine Aussagen über die Glukosetransporter im Gehirn neugeborener wachstumsretardierter Ferkel, jedoch ist aufgrund der genannten Befunde bei Ratten und der Tatsache, dass eine übereinstimmende Ausprägung der Glukosetransporter GLUT 1 bei früh- und reifgeborenen menschlichen Neonaten nachgewiesen wurde (Mantych et al. 1993), von grundsätzlich ähnlichen Verhältnissen bei neonatalen Schweinen auszugehen.

4.2.2. Einfluss der moderaten normo- und hyperkapnischen Hypoxie auf die Durchblutungsregulation und den Energiestoffwechsel des Gehirns

Eine adäquate cerebrale Substrat- und Sauerstoffversorgung ist die entscheidende Voraussetzung für die Vitalfunktion des Gesamtorganismus. Aufgrund geringer Substrat- und nahezu keiner Speichermöglichkeit für Sauerstoff stellen sowohl respiratorische als auch Perfusionsstörungen des Gehirns bei Versagen der Regulationsmechanismen der Durchblutung bereits nach wenigen Minuten eine vitale Bedrohung dar.

Eine postpartale respiratorische Störung kann beispielsweise durch ein Mekoniumaspirationsyndrom, eine Pneumonie oder eine angeborene Zwerchfellhernie verursacht werden (Gortner et al. 1996) und besitzt einen hohen Stellenwert für Morbidität und Mortalität Neugeborener. Zur Abwendung einer daraus resultierenden cerebralen Hypoxie ist eine Kompensation durch Erhöhung der Durchblutungsrate und / oder der Sauerstoffextraktion des neonatalen Gehirns möglich. Insbesondere die Organe hoher Priorität (Gehirn, Herz und Nebennieren) halten ihren aeroben Metabolismus durch vermehrte Durchblutung, die Organe niedriger Priorität wie der Gastrointestinaltrakt durch eine vermehrte Sauerstoffausschöpfung bei reduzierter Perfusion aufrecht (Block et al. 1984, Goldstein et al. 2000).

Ein wesentlicher Befund dieser Arbeit war der Nachweis, dass neugeborene normalgewichtige und asymmetrisch wachstumsretardierte Ferkel am ersten Lebenstag eine einstündige Hypoxie mit einer Reduktion des arteriellen O₂-Gehaltes auf 45–50 % des Ausgangswertes offensichtlich problemlos überleben können.

Die charakteristische hypoxische Kreislaufregulation mit einer Blutumverteilung zum Gehirn als Organ hoher Priorität, die Dyess et al. (1998) bei neugeborenen Ferkeln aufzeigten, konnte auch während der hier untersuchten Funktionszustände bei den aIUWR- wie NW-Tieren nachgewiesen werden. So wurde während der normokapnischen Hypoxie die Durchblutung

des Vorderhirns der normalgewichtigen und wachstumsretardierten Ferkel um den Faktor 2,5 ohne Veränderung der Sauerstoffextraktionsrate gesteigert und damit ein gegenüber den Kontrollgruppen unverändertes O₂-Angebot erreicht. Folglich vergrößerte sich der Anteil der cerebralen Perfusion am unveränderten Herzzeitvolumen während der hypoxischen Belastung von 3,5 % bzw. 7 % bei den NW- und aIUWR-Kontrolltieren auf nun 12 % bzw. 25 %, was mit Befunden anderer Untersuchungen bei neugeborenen Ferkeln übereinstimmte (Odden et al. 1994).

Während der hyperkapnischen Hypoxieversuche erhöhte sich die globale Hirnperfusion um die Faktoren 4 bzw. 5 bei den aIUWR- bzw. NW-Schweinen. Somit wurden für die cerebrale Durchblutung 14 % bzw. 22 % des Herzzeitvolumens verwendet, welches nach 45 min Belastungsphase um den Faktor 1,4 bzw. 1,7 bei der normalgewichtigen und wachstumsretardierten Gruppe gesteigert wurde. Dies führte trotz einer um ein Drittel bzw. die Hälfte reduzierten O₂-Extraktion zu einem um die Faktoren 1,5 bei den aIUWR- bzw. 2,0 bei den NW-Ferkeln erhöhten Sauerstoffangebot für das Gehirn im Vergleich zu den anderen Versuchsgruppen. Bereits nach 30 min Erholung mit einem 33 %igen inspiratorischen Sauerstoffanteil war die Hirndurchblutung bei allen untersuchten Hypoxiegruppen auf dem Niveau der Kontrolltiere. Die von Rootwelt et al. (1993) veröffentlichte Studie, in welcher neugeborene Ferkel einer allerdings stärkeren einstündigen normokapnischen Hypoxie (FiO₂ 8 % versus 12 % in dieser Arbeit) ausgesetzt wurden, beschrieb eine Normalisierung der cerebralen Perfusion erst nach 60 min.

Die weitgehend übereinstimmenden Sauerstoffumsatzraten und die gegenüber den Kontrolltieren unveränderten regionalen ATP- und Creatinphosphatkonzentrationen am Ende der Erholungsphase verdeutlichen, dass die Mechanismen zur Kompensation der hypoxischen Belastungen mit einem unveränderten bzw. während der hyperkapnischen Hypoxieversuche sogar erhöhten cerebralen Sauerstoffangebot vom Gehirn zur Aufrechterhaltung eines unveränderten Energiemetabolismus bei beiden Tiergruppen adäquat genutzt wurden.

Jedoch ergibt sich daraus noch keine direkte Aussage über die Effizienz der Regulation der Hirndurchblutung. Einen aussagekräftigen Parameter hierzu stellt die Verwendung des auf die metabolische Sauerstoffrate normierten cerebralen Perfusion und deren Bezug auf die arterielle O₂-Konzentration dar. Ein Ergebnis dieser Arbeit war der Nachweis der bei normo- und hyperkapnischer Hypoxie zwischen dem arteriellem O₂-Gehalt und der auf den cerebralen Sauerstoffverbrauch bezogenen Hirndurchblutung vorhandenen exponentiellen Abhängigkeit; dies ist mit früheren Arbeiten übereinstimmend (Ulatowski et al. 1998). Die fundamentale Bedeutung der arteriellen Sauerstoffkonzentration für die Hirndurchblutung und de-

ren Regulation mit dem Ziel der Aufrechterhaltung eines adäquaten cerebralen Sauerstoffangebotes ist dabei schon lange bekannt (Jones et al. 1981). Während unter moderaten normokapnischen Bedingungen die Effektivität der Blutversorgung, bezogen auf die $CMRO_2$, bei den normalgewichtigen und wachstumsretardierten Tieren ähnlich war, zeigte sich bei hyperkapnischer Hypoxie eine deutlich geringere Rate der Ausnutzung des cerebralen O_2 -Angebotes bei NW-Ferkeln im Vergleich zur aIUWR-Gruppe. Allerdings konnte kein signifikanter Unterschied der Trendlinienanstiegscoeffizienten der nichtlinearen Regression nachgewiesen werden. Dies scheint jedoch hauptsächlich durch die geringe Fallzahl bedingt zu sein. Dieser Befund lässt auf offensichtlich unterschiedliche Mechanismen zur Aufrechterhaltung eines adäquaten oxidativen Hirnstoffwechsels während einer moderaten normo- und hyperkapnischen Hypoxie bei den NW- und aIUWR-Ferkeln schließen.

Zahlreiche Untersuchungen wurden hinsichtlich der Mechanismen und Modulatoren der Hirndurchblutungsregulation Neugeborener durchgeführt. Neben der bereits oben beschriebenen sowohl vasodilatatorischen als auch vasokonstriktorischen Wirkung endogener Opiode und Arachidonsäuremetabolite spielen bei neugeborenen Ferkeln weitere Modulatoren wie Kohlenmonoxid (CO), Stickoxid (NO) und Adenosin eine wichtige Rolle (Benyo und Wahl 1996, Leffler et al. 1999, Salvucci und Armstead 2000) und sollen im folgenden besprochen werden. Wesentliche Freisetzungssstimuli dieser Mediatoren stellen vor allem hypoxische und hyperkapnische Zustände dar (Wagerle und Jones 1998). Durch die situationsadaptierte Perfusion gelingt es den neugeborenen Tieren, das cerebrale Sauerstoffangebot lange suffizient aufrechtzuerhalten.

Die Ergebnisse dieser Arbeit haben dabei gezeigt, dass der Hypoxietyp die Durchblutungsregulation des Gehirns entscheidend beeinflusst. Außerdem scheinen übereinstimmende Mechanismen für die cerebrale Vasodilatation während einer normokapnischen Hypoxie bei normalgewichtigen und wachstumsretardierten Ferkeln verantwortlich zu sein. Das komplexe, multifaktorielle Zusammenwirken humoraler, endothelialer, neuraler und metabolischer Mechanismen wird jedoch noch nicht vollständig verstanden (Leffler et al. 1999, Armstead 1999).

Die bisherigen Untersuchungen verschiedener Autoren lassen den Schluss zu, dass abhängig von Dauer und Schwere der Belastung unterschiedliche Mechanismen und Modulatoren für die Vasodilatation während einer normokapnischen Hypoxie verantwortlich sind. Prostaglandine scheinen insbesondere in den ersten Minuten einen herausragenden Beitrag zur bedarfsangepassten cerebralen Vasodilatation zu liefern (Leffler 1997^a und 1997^b). Durch den gleichzeitigen Einsatz mit Cyclooxygenasehemmern konnte aufgrund der folgenden Vasodi-

lation der Nachweis erbracht werden, dass aber weitere Modulatoren wie endogene Opiode (Armstead 1999) und Adenosin (Laudignon et al. 1990), die über die Freisetzung von cAMP, cGMP und Kaliumkanalaktivierung wirksam werden können (Armstead 1997), vorhanden sein müssen. Zur frühen, durch eine normokapnische Hypoxie induzierten cerebralen Gefäßdilatation, tragen offensichtlich neben den Prostaglandinen PGE₂, PGF_{2α} und PGI₂ auch Cytochrom P-450-Epoxygenase-Metabolite bei (Leffler 1997^a und 1997^b). Außerdem konnte bei neugeborenen Ferkeln durch die neuronale Bildung von NO über cGMP eine Freisetzung von Opioiden und Aktivierung von Kalium-(K_{ATP}) Kanälen mit nachfolgender Dilatation der Piaarterien sowie eine dilatative Wirkung von NO und CO über die Aktivierung von kalziumabhängigen (K_{Ca}) Kaliumkanälen und unabhängig von cGMP während einer normokapnischen Hypoxie nachgewiesen werden (Wilderman und Armstead 1997, Leffler et al. 1999). Eine entscheidende Bedeutung spielt NO allerdings erst bei der cerebralen Perfusionsregulation älterer Schweine (Parfenova et al. 2000). Die Rolle von Adenosin wird hauptsächlich als permissiv wirksam angesehen - d.h. in Anwesenheit des Adenosin erfolgt durch einen dazukommenden vasodilatatorischen Stimulus eine Gefäßrelaxation (DiGeronimo et al. 1998).

Während der hyperkapnisch-hypoxischen Belastungssituation konnten die NW-Ferkel im Gegensatz zu den aUWR-Tieren, deren Hirndurchblutung gegenüber der einfachen Hypoxie ebenfalls erhöht war, die eingeschränkte O₂-Extraktion zum Erreichen eines übereinstimmenden Sauerstoffumsatzes vermutlich nur über eine deutliche cerebrale Perfusionserhöhung kompensieren. Die Mechanismen dafür sind unklar. Möglicherweise bewirkte dieser Funktionszustand aber auch bei der NW- im Gegensatz zu der aUWR-Gruppe einen weitgehenden Verlust der cerebrovaskulären metabolischen Regulation mit nachfolgender Luxusperfusion und einer an die Bedürfnisse angepassten und damit reduzierten Sauerstoffextraktion. Beide Möglichkeiten der Interpretation sind anhand des verwendeten Versuchsdesigns leider nicht zu klären und somit spekulativ. Offensichtlich jedoch ist die hyperkapnische Komponente der Hypoxie für die andere Reaktionsweise bei den NW-Tieren entscheidend, da unter normokapnisch-hypoxischen Bedingungen bei beiden Tiergruppen kein Unterschied der stoffwechselbezogenen Hirndurchblutung vorhanden war.

Prostaglandine weisen bei der hyperkapnischen Hirndurchblutungsregulation neugeborener Ferkel im Gegensatz zu NO eine exklusive Bedeutung auf (Zuckerman et al. 1996, Willis und Leffler 1999). So kann durch Indomethazinapplikation eine Hyperkapnie-induzierte cerebrale Vasodilatation beim neugeborenen Ferkel aufgehoben werden (Leffler 1997^a). Als Stimuli der Prostaglandinfreisetzung durch das Gefäßendothel wird dabei eine erhöhte perivaskuläre

H⁺-Konzentration angesehen (DiGeronimo et al. 1998). Stickoxid spielt erst bei älteren Schweinen eine bedeutende Rolle für die hyperkapnische Durchblutungsregulation (Parfenova et al. 2000), während der Prostaglandinbeitrag an der hyperkapnischen Vasodilatation mit Alterszunahme der Tiere abnimmt (Willis und Leffler 1999). Außerdem finden sich Hinweise für eine direkte, membranpotentialunabhängige Beeinflussung des kontraktiles Apparates des cerebralen Gefäßbettes durch eine Hyperkapnie (Peng et al. 1998).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die NW- und aIUWR-Ferkel unter den Funktionszuständen einer moderaten normo- und hyperkapnischen Hypoxie eine für die metabolischen Erfordernisse ausreichende Hirndurchblutung aufwiesen. Während eine stoffwechseladäquate Perfusion mit wahrscheinlich übereinstimmenden Regulationsmechanismen bei den normokapnischen Hypoxiegruppen vorhanden war, ergab sich bei einer zusätzlichen Hyperkapnie ein anderes Bild. Hier konnte eine effektivere Ausnutzung des cerebralen Sauerstoffangebotes mit einer besser an die metabolischen Bedürfnisse adaptierten Hirndurchblutung bei aIUWR-Tieren, nicht jedoch bei den NW-Ferkeln nachgewiesen werden. Allerdings war auch für die normalgewichtigen Schweine der Zustand aufgrund der gewählten moderaten Belastungssituation nicht kritisch und Zeichen einer cerebralen Schädigung nicht vorhanden.

Die NW- und aIUWR-Kontrolltiere zeigten keine regionalen Unterschiede der Hirndurchblutung innerhalb der jeweiligen Gruppe bzw. beim Vergleich der untersuchten Regionen zwischen den normalgewichtigen und wachstumsretardierten Ferkeln. Während der normo- und hyperkapnisch-hypoxischen Belastungen konnten regional unterschiedliche Steigerungsraten der cerebralen Perfusion nachgewiesen werden. So wurden Stammhirn und Cerebellum im Vergleich zu Hippocampus und Cortex erheblich stärker perfundiert. Diese regionale Umverteilung des CBF wurde insbesondere während der hyperkapnisch-hypoxischen Belastung deutlich. Diese Ergebnisse bestätigten frühere Befunde mehrerer Autoren (Goplerud et al. 1989, Robson und Chang 1995), die eine Umverteilung der regionalen Hirndurchblutung zu subcorticalen Regionen und zum Stammhirnbereich hin beschrieben. Als Gründe dieser bevorzugten Perfusion bei Neugeborenen werden die intrauterine Adaptation an eine postpartal benötigte Reife insbesondere des Hirnstammes (Amiel-Tison und Pettigrew 1991) sowie eine stärkere sympathische Gefäßinnervation im Vorderhirnbereich gesehen (Stewart 1987). Eine präferentielle Durchblutung in Stammhirn, Kleinhirn und Thalamus aufgrund einer niedrigeren unteren autoregulatorischen Schwelle konnte bei neugeborenen Ferkeln in Hypotensionsversuchen nachgewiesen werden (Laptook et al. 1982). Diese Befunde stimmen mit der

klinischen Erfahrung überein, dass Hirnstammläsionen bei hypoxischen/asphyktischen neugeborenen Kindern im Vergleich zu denen im Vorderhirn erheblich seltener vorhanden sind (Odden et al. 1989). Für die bei Neonaten beschriebene erhöhte Vulnerabilität im Bereich der Basalganglien (Hanrahan et al. 1998) ergaben sich in dieser Arbeit sowohl bei Betrachtung der regionalen Hirndurchblutung als auch anhand der Kenngrößen des cerebralen Energiestoffwechsels ATP und Creatinphosphat keine Hinweise für eine mögliche Schädigung.

Die scheinoperierten wachstumsretardierten Ferkel wiesen im Vergleich zu den normalgewichtigen Tieren ca. 40 % niedrigere arterielle Glukosekonzentrationen bei übereinstimmendem Glukoseumsatz des Gehirns auf. Während der normokapnischen Hypoxie veränderte sich bei NW- und aIUWR-Schweinen der Blutzucker Gehalt nur unwesentlich gegenüber den Ferkeln der Kontrollgruppe, und das cerebrale Glukoseangebot erhöhte sich aufgrund der gestiegenen Hirndurchblutung folglich auf das Doppelte des Wertes der Kontrollgruppen. Die Glukose- und Sauerstoffumsätze im Gehirn der Tiere waren während und nach den normokapnischen Hypoxieversuchen ähnlich.

Der Glukose/Sauerstoff-Quotient war zu Beginn der Belastungsphase bei beiden Versuchsgruppen weitgehend übereinstimmend (1,8 bei NG- versus 1,6 bei den aIUWR-Tieren) und näherte sich dann mit zunehmender Dauer der Hypoxie dem Wert 1,0 an. Daraus kann eine Dominanz der Glukose als hauptsächliches Substrat des cerebralen Energiestoffwechsels sowie ein zu Beginn der normokapnischen Hypoxie nichtoxidativ genutzter Glukoseanteil angenommen werden. Diese könnte in anabole Zellprozesse wie der Lipogenese (Medina 1985), Phospholipid- und Proteinsynthese (Snitinskii 1989, Vicario und Medina 1992, Almeida et al. 1996) oder in die anaerobe Glykolyse eingespeist werden. Eine anaerob ablaufende Glykolyse ist jedoch aufgrund des bereits bei den scheinoperierten Ferkeln existenten Glukose/Sauerstoff-Quotienten von größer 1,0, des adäquaten cerebralen Sauerstoffangebotes sowie einer nicht nachweisbaren Laktatnettoproduktion oder einer hirnvenösen Laktazidose unwahrscheinlich und sollte, falls überhaupt zu diesem Versuchszeitpunkt vorhanden, dann in einem eher geringen Ausmaß vorkommen.

Nach 45 min normokapnischer Hypoxie zeigte sich ein vollkommen anderes Bild mit einer nun deutlichen Nettoproduktion an Laktat und einer vom Trend reduzierten Glukosemetabolisierung im Vorderhirn der normalgewichtigen Tiere. Das spricht bei den NW-Ferkeln für eine beginnende Beeinträchtigung des oxidativen Stoffwechsels mit einem anaeroben Anteil der Glykolyse bei allerdings noch unverändertem O₂-Umsatz. Möglicherweise wurden Sauerstoff für die Verbrennung von Ketonkörpern oder Acetat als Alternativsubstrate genutzt, da

kein Anstieg des Glukose/Sauerstoff-Quotienten nachweisbar war. Die IUWR-Ferkel hingegen zeigten im Verlauf der normokapnisch-hypoxischen Belastung einen weitgehend unveränderten Hirnenergiestoffwechsel.

Auch bei einer zusätzlichen Hyperkapnie wurden unterschiedliche Stoffwechselcharakteristika zwischen den NW- und aIUWR-Ferkeln deutlich. Während bei den wachstumsretardierten Tieren nach 45 min Belastung der arterielle Glukosegehalt im Vergleich zur Kontrollgruppe vom Trend geringgradig reduziert war, wiesen die normalgewichtigen Ferkel nahezu unveränderte Blutzuckerkonzentrationen auf. Damit stieg das cerebrale Glukoseangebot bei der NW-Gruppe in der Frühphase der hyperkapnischen Hypoxie um den Faktor 3,2 und in der Spätphase um den Faktor 4,3 gegenüber den scheinoperierten Tieren. Bei den aIUWR-Ferkeln waren es Steigerungen um die Faktoren 3,2 bzw. 2,1. Somit reduzierte sich ganz im Gegensatz zu den normalgewichtigen Schweinen bei den Ferkeln mit Wachstumsretardierung im Verlauf der Belastung das Glukoseangebot des Gehirns und entsprach nach 45 min hyperkapnischer Hypoxie nur noch 32 % des Wertes der NW-Gruppe. Die normalgewichtigen Tiere setzten in der spezifischen Versuchsphase bereits nach 10 min Hypoxie das 3fache und nach 45 min sogar das 6,5fache an Glukose im Vergleich zu den asymmetrisch wachstumsretardierten Schweinen um. Dabei entsprach diese Zunahme der CMR_{Glc} am Ende der hyperkapnischen Hypoxie bei den NW-Tieren dem 2,5fachen der Kontrollgruppe. Hingegen zeigten die aIUWR-Ferkel eine erhebliche Verringerung ihres Glukoseumsatzes während der Belastung auf fast 40 % des Wertes der scheinoperierten Schweine.

Ein ebenso unterschiedliches Ergebnis zwischen den Versuchsgruppen fand sich bei Betrachtung der Glukose/Sauerstoff-Quotienten. Hier wiesen die NW-Tiere Werte von 3,9 bzw. 3,4 im Vergleich zu den aIUWR-Ferkeln, die einen Quotienten von 0,7 und 0,5 nach 10 min bzw. 45 min hyperkapnischer Hypoxie zeigten, auf. Daraus lassen sich verschiedene Wege der Energiebereitstellung bei den normalgewichtigen und asymmetrisch wachstumsretardierten Tieren während einer moderaten hyperkapnischen Hypoxie vermuten. Die NW-Ferkel setzten deutlich mehr Glukose im Vergleich zur entsprechenden Kontrollgruppe um und diese außer in der effizienten aeroben Glykolyse zusätzlich in erheblichem Maße auch nichtoxidativ. Hier wären wiederum generell anabole Prozesse bzw. eine anaerobe Glykolyse möglich. Für die letztere Variante sprechen insbesondere der zu Beginn der Belastungsphase vom Trend reduzierte Sauerstoffumsatz bei doppelt so hoher Glukosemetabolisierung im Vergleich zur entsprechenden scheinoperierten Gruppe. Ein anaerober Glykolyseanteil könnte somit einen Teil des reduzierten aeroben Glukoseumsatzes an der Energiegewinnung kompensieren. Auch gegenüber den normokapnischen NW-Hypoxietieren war vom Trend die

cerebrale O₂-Metabolisierung erniedrigt. Die Rückkehr der metabolischen O₂-Rate auf das Niveau der Kontrollgruppen nach 45 min hyperkapnischer Hypoxie bei einem allerdings weiterhin hohen Glukose/Sauerstoff-Quotienten von 3,4 deutet eine Verbesserung des aeroben Hirnenergiemetabolismus mit Anpassung an den Funktionszustand an. Dies sollte durch einen ökonomischeren O₂-Umsatz mit besserer Adaptation an die cerebrale Perfusion bei den NW-Schweinen am Ende der Belastungsphase gestützt werden. Für einen unter dem Funktionszustand einer moderaten hyperkapnischen Hypoxie ausreichenden Hirnenergiestoffwechsel ohne mitochondriale Beeinträchtigung im Sinne einer Entkopplung sprechen bei den normalgewichtigen neugeborenen Ferkeln die frühzeitige Normalisierung des Glukose/Sauerstoff-Quotienten und der Umsatzwerte in der Erholungsphase sowie übereinstimmende regionale Konzentrationen an ATP und Creatinphosphat im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die aIUWR-Ferkel zeigten, wie erwähnt, im Gegensatz zur NW-Gruppe einen Glukose/Sauerstoff-Quotienten von 0,7 bzw. 0,5 nach 10 min bzw. 45 min hyperkapnischer Hypoxie. Diese Werte und die Reduktion des Glukoseumsatzes auf 40 % des Wertes der aIUWR-Kontrollgruppe bei insgesamt unveränderter CMRO₂ können Hinweise auf eine oxidative Metabolisierung weiterer Substrate wie Laktat oder Ketonkörper neben der ablaufenden aeroben Glykolyse sein. Die Verstoffwechselung von Alternativsubstraten zur Glukose führt verständlicherweise zur Reduktion des Glukose/Sauerstoff-Quotienten. Dieser wird vor allem durch die Fettverbrennung aufgrund des erheblich geringerer vorhandene n Sauerstoffgehaltes in der Fettstruktur (Deetjen und Speckmann 1999) zusätzlich beeinflusst.

Die Verwertung weiterer Substrate neben der Glukose zur Aufrechterhaltung eines suffizienten Energiemetabolismus stellt offensichtlich bei den aIUWR-Ferkeln einen Adaptationsprozess an die intrauterine Nährstoffmangelversorgung im Sinne eines intrauterinen „metabolischen Prägens“ dar. Mehrere tierexperimentelle Studien belegen vor allem die Bedeutung von Ketonkörpern, Glycerol, Acetat und Laktat als Alternativsubstrate in Substitution von Glukose, wobei deren Nutzung in allerdings geringerem Ausmaß auch bei normalgewichtigen Tieren vorhanden ist (Hellmann et al. 1982, De L Costello et al. 2000). Beim menschlichen, nichtanästhesierten aIUWR-Neonaten konnte die Korrelation zwischen dem Grad der Wachstumsretardierung und dem Laktatmetabolismus des Gehirns nachgewiesen werden (Leth et al. 1995). Ein wesentlicher Grund für die verstärkte Nutzung von Alternativsubstraten zur Glukose als entscheidende Überlebensstrategie der wachstumsretardierten Neugeborenen stellen deren erheblich reduzierte Glykogen- und Fettspeicher dar (Ogata 1986).

In den ersten sechs Lebensstunden metabolisieren neugeborene Ferkel aufgrund des gegenüber dem Angebot erhöhten Verbrauchs an Glukose mit nachfolgender Hypoglykämie (Grei-

sen 1997), der verzögert einsetzenden Lipolyse und der nur gering ausgeprägten Ketogenese (Behrman et al. 1996) hauptsächlich Laktat und in geringerem Maße auch Acetat als alternative Träger von Kohlenstoffskeletten (Odle 1997, Adams und Odle 1998). Bei neugeborenen Ratten nimmt Laktat innerhalb der ersten zwei Lebensstunden vor dem Säugen wegen der noch nicht vollständig vorhandenen Glykogenolyse der Leber, der praktisch nicht existenten Glukoneogenese (s.o.) und zu vernachlässigender Plasmakonzentrationen weiterer Substrate die Rolle des hauptsächlichsten Substrates des oxidativen Hirnmetabolismus ein (Medina 1985). Bei neonatalen Hunden, die einer insulininduzierten Hypoglykämie ausgesetzt wurden, konnte ein bis zu 50 %iger Beitrag von Laktat am Gesamtenergiestoffwechsel in der hypoglykämischen Phase nachgewiesen werden (Hernandez et al. 1980). Flecknell und Wootton fanden 1989 bei neugeborenen, nicht gesäugten und unanästhesierten Ferkeln einen rund 10 %igen Anteil des Laktatmetabolismus am oxidativen Gesamtenergiestoffwechsel. Weitere Autoren bestätigten diese Befunde (Penrice et al. 1996, Vannucci und Vannucci 2000). Laktat stellt zudem ein obligatorisches neuronales Substrat des Energiestoffwechsels dar, welches nach Produktion in den Gliazellen über einen spezifischen glialen Transporter ausgeschleust und den Nervenzellen zur Oxidation bzw. zur Einspeisung in den Citratzyklus zur Verfügung gestellt wird (Schurr et al. 1999). Vielfach beschrieben ist die direkte Kopplung des Glukosemetabolismus über Laktat mit der glutamatergen neuronalen Aktivität (Sibson et al. 1998, Schurr et al. 1999).

Ketonkörper werden nach plazentarem Übertritt in der Fetalperiode aktiv oxidativ metabolisiert bzw. glukose- und laktatsparend sowie eine Proteolyse inhibierend in biosynthetischen Prozessen insbesondere für die Struktur- und Speicherfettproduktion genutzt (Shambaugh 1985). Um den Zeitpunkt der Geburt, bei einer korrekten maternalen Ernährung und suffizienter Substratversorgung des Feten ist dessen Ketonkörpernutzung allerdings erheblich reduziert (Girard 1990, Bolanos und Medina 1993, Herrera und Amusquivar 2000) und etabliert sich in bedeutenderem Ausmaß erst 6-12 h postpartal erneut (Behrman 1996, De L Costello et al. 2000). Da die in dieser Arbeit untersuchten Tiere ein Lebensalter zwischen 9 und 17 h aufwiesen, ist von einer funktionstüchtigen Ketogenese und oxidativen Ketonkörpermetabolisierung auszugehen (Girard 1985). Bei neugeborenen Ratten konnte ein Anteil von Ketonkörpern am oxidativen Energiestoffwechsel des Gehirns von bis zu 30 % nachgewiesen werden (Cremer 1982). Flecknell und Wootton (1989) zeigte in der o. g. Arbeit einen Anteil am Energiemetabolismus von 35 % auf, welcher nicht auf eine Glukose- oder Laktatverstoffwechselung zurückzuführen ist. Allerdings bleibt die Kapazität der Ketonkörperproduktion bei neugeborenen Ferkeln weit unter der von Spezies wie der Ratte (Odle 1997). De L Co-

stello et al. (2000) fanden nach der o. g. Latenz von 6–12 h postpartal eine erhöhte Ketonkörperbildung und –utilisation bei wachstumsretardierten im Vergleich zu normalgewichtigen Neonaten innerhalb der ersten beiden Lebenstage. Dieser Befund stützt die in dieser Arbeit erzielten Hinweise für einen wesentlichen Anteil von Alternativsubstraten zur Glukose am oxidativen Hirnenergiestoffwechsel bei den aIUWR-Ferkeln.

Die Untersuchung der regionalen Energiemetabolitkonzentrationen ergab weitgehend übereinstimmende regionale ATP-Konzentrationen aller untersuchten Versuchsgruppen. Dieser für eine mögliche Hirnschädigung empfindlichste Marker bestätigte die bereits anhand der Umsatzwerte des oxidativen Stoffwechsels nachgewiesene Suffizienz des cerebralen Energiemetabolismus während und nach den moderaten hypoxischen Belastungszuständen. Somit sind durch Energiemangel induzierte Hirnschäden unter den hier untersuchten Bedingungen weitgehend auszuschließen.

Beim Adulten dient Creatinphosphat in Situationen erhöhten Bedarfes zum raschen Auffüllen des ATP-Pools. Vannucci (1990) berichtete bei neugeborenen Tieren über die hohe Sensitivität der Creatinphosphatspiegel gegenüber Veränderungen der Oxygenierung. Während die NW-Schweine nach normo- bzw. hyperkapnisch-hypoxischer Belastung und Erholung im Vergleich zur Kontrollgruppe unveränderte Werte zeigten, waren die regionalen Creatinphosphatwerte der wachstumsretardierten normokapnischen Hypoxieferkel gegenüber den Kontrolltieren und der entsprechenden normalgewichtigen Gruppe reduziert. Dies war bei den aIUWR-Tieren, die einer moderaten hyperkapnischen Hypoxie ausgesetzt wurden, nicht mehr nachweisbar. Eine zwingende Erklärung hierfür ist aus diesem Versuchsdesign nicht möglich. Bei Neugeborenen ist bekanntermaßen die Aktivität der hirnspezifischen Creatinkinase um das 3–6fache reduziert und trägt so nur in begrenzten Maße zum Wiederauffüllen des ATP-Pools bei (Erecinska und Silver 1989, Manos et al. 1991). Außerdem konnte in der frühen Neonatalperiode bei aIUWR-Neugeborenen eine reduzierte Aktivität der Creatinkinase nachgewiesen werden (Bespalova et al. 1991), womit die hier gefundenen Ergebnisse grundsätzlich erklärbar sind.

Die regionalen Glukosekonzentrationen im Gehirn der NW- und aIUWR-Tiere während der Hypoxieversuche unterschieden sich nicht im Vergleich zu ihren jeweiligen Kontrollgruppen und waren, wie bereits unter 4.2.1. ausführlich besprochen, bei den wachstumsretardierten Ferkeln in allen untersuchten Regionen erniedrigt. Diese Befunde stehen in Zusammenhang zu den ebenfalls reduzierten Glukosekonzentrationen im arteriellen Blut der Tiere (Silver und Erecinska 1994). Eine ebensolche Korrelation besteht zwischen den Hirn- und

Blutlaktatgehalten (Hellmann et al. 1982, Knudsen et al. 1991). Für die tendenziell erhöhten regionalen Laktatkonzentrationen im Gehirn der aIUWR-Ferkel während der hyperkapnischen Hypoxieversuche muss außerdem die verstärkte cerebrale oxidative Metabolisierung, für die es, wie oben beschrieben, deutliche Hinweise gab, berücksichtigt werden (Lin et al. 1998).

Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen auf eine insgesamt bessere Adaptation der cerebralen Perfusion an die Stoffwechselerfordernisse des Gehirns unter moderater normo- und hyperkapnischer Hypoxie, offensichtlich aufgrund eines intrauterinen „metabolischen Prägens“ durch fetalen Substrat- und Sauerstoffmangel, bei den aIUWR-Tieren hin.

Damit konnte die Arbeitshypothese widerlegt werden, dass neugeborene aIUWR-Ferkel aufgrund ihres relativ zum Körper größeren Gehirns während einer moderaten normo- und hyperkapnischen Hypoxie an kritische Grenzen der Regulationskapazität der cerebralen Versorgung mit Beeinträchtigung des Hirnenergiestoffwechsels stoßen.

Während unter normokapnisch-hypoxischen Bedingungen Hinweise auf weitgehend übereinstimmende Regulationsmechanismen der Hirndurchblutung bei NW- und aIUWR-Ferkeln gefunden wurden, deuten sich bei zusätzlicher CO₂-Anreicherung im Organismus sowohl unterschiedliche cerebrovaskuläre Reaktionsweisen als auch differente Hirnstoffwechselwege der untersuchten Tiergruppen an. So konnte anhand der auf den oxidativen Metabolismus bezogenen Hirndurchblutung der Nachweis einer offensichtlich effektiveren Ressourcennutzung der aIUWR-Tiere während hyperkapnisch-hypoxischer Belastungen des Systems geführt werden. Im Gegensatz dazu war bei den normalgewichtigen Ferkeln eine erhöhte Hirndurchblutungsrate bezogen auf den cerebralen Sauerstoffumsatz nötig. Eine Klärung, ob es sich dabei um eine für das System problemlos kompensierbare Luxusperfusion oder aber Dekompensation der cerebrovaskulären Reaktionsmöglichkeit handelt, ist jedoch mit dieser Arbeit nicht möglich.

5. Zusammenfassung

Die intrauterine Wachstumsretardierung, definiert als das Unterschreiten des genomisch vorgegebenen Wachstumspotentials eines Feten, ist assoziiert mit einer hohen perinatalen Morbidität und Mortalität und weist eine Korrelation mit kardiovaskulären und Stoffwechselerkrankungen im Erwachsenenalter auf.

Die asymmetrische intrauterine Wachstumsretardierung (aIUWR) ist die in den entwickelten Ländern am häufigsten vorkommende Form und hauptsächlich Folge einer plazentaren Insuffizienz mit fetalem Substrat- und Sauerstoffmangel im 3. Trimenon. Bei Neugeborenen mit dieser Wachstumseinschränkung ist eine gegenüber den viszeralen Organen bevorzugte Hirnentwicklung („brain sparing-phenomenon“) nachweisbar. Pathognomonisch ist ein erhöhter Gehirn/Leber-Quotient im Vergleich zu normalgewichtigen Neonaten.

Das neugeborene Ferkel ist aufgrund der weitgehenden Übereinstimmung des Reifegrades des Gehirns und des natürlichen Vorkommens reifgeborener aIUWR-Tiere eine zur Zeit häufig genutzte Tierspezies in der perinatalmedizinischen Grundlagenforschung zur Aufklärung der Mechanismen von Geburtskomplikationen und postpartalen Anpassungsstörungen. Auch aufgrund seiner dem Menschen ähnlichen kardiovaskulären und hirnm metabolischen Funktionen ist dieses Tiermodell sehr gut zur Untersuchung von Auswirkungen der aIUWR auf Durchblutungsregulation und oxidativen Stoffwechsel des Gehirns im Neugeborenenalter geeignet.

In Voruntersuchungen konnten bei neugeborenen aIUWR-Ferkeln übereinstimmende Werte des Herzminutenvolumens, bezogen auf das Körpergewicht, und der Hirndurchblutung im Vergleich zu normalgewichtigen Wurfgeschwistern nachgewiesen werden. Wegen des bei aIUWR-Neonaten resultierenden höheren cerebralen Anteils am zirkulierenden Blutvolumen und am oxidativen Gesamtmetabolismus sollte die Hypothese geprüft werden, dass neugeborene aIUWR-Ferkel während einer moderaten normo- und hyperkapnischen Hypoxie - als klinisch relevante respiratorische Belastungssituationen - an kritische Grenzen der Regulationskapazität der cerebralen Versorgung mit Beeinträchtigung des Hirnstoffwechsels stoßen. Dazu wurde die Hirndurchblutungsregulation und der cerebrale Energiestoffwechsel unter Normbedingungen sowie einer einstündigen moderaten normo- und hyperkapnischen Hypoxie untersucht. Die regionale Hirndurchblutung wurde mittels farbmarkierter Mikrosphärentchnik ermittelt. Nach einer der einstündigen hypoxischen Belastung folgenden Erholungsperiode von 3 h mit physiologischen Beatmungsparametern erfolgte das intravitale Einfrieren

der Ferkelgehirne mit nachfolgender Bestimmung der Energiestoffwechselmetabolite ATP, Creatinphosphat, Glukose und Laktat. Aus der Kalkulation der arteriohirnvenösen Konzentrationsdifferenzen von Sauerstoff bzw. Glukose ($avDO_2$ bzw. avD_{Glc}) und der Hirndurchblutung wurden die cerebralen Umsatzraten von Sauerstoff und Glukose ($CMRO_2$ bzw. CMR_{Glc}) berechnet.

Das Körpergewicht von aIUWR-Ferkeln ist gegenüber dem normalgewichtiger (NW-) Tiere um 45 %, das der Leber um 50 % und das Hirngewicht um 12 % im Vergleich zu den NW-Schweinen reduziert ($p < 0,01$). Die aIUWR-Tiere weisen einen um den Faktor 1,8 höheren Gehirn/Leber-Quotienten und ein 1,6fach größeres Gehirn relativ zum Körper gegenüber den NW-Ferkeln auf ($p < 0,01$).

Unter normoxischen Bedingungen zeigen neugeborene NW- und aIUWR-Ferkel übereinstimmende Werte der Blutgase und des Herz-Kreislauf-Systems, der regionalen und globalen Hirndurchblutung, der Energiemetabolitkonzentrationen sowie des cerebralen Sauerstoff- und Glukoseumsatzes. Die Blut- und Hirngewebskonzentrationen an Glukose sind bei aIUWR-Tieren gegenüber ihren normalgewichtigen Wurfgeschwistern um 40 % reduziert ($p < 0,05$).

Durch eine moderate normokapnische Hypoxie werden bei NW- und aIUWR-Ferkeln die systemischen Herz-Kreislauf-Parameter im Vergleich zu unbehandelten Artgenossen nicht verändert. Die Hirndurchblutung steigt bei normalgewichtigen und wachstumsretardierten Tieren um den Faktor 2,5 ($p < 0,01$), womit ein konstantes Sauerstoffangebot des Gehirns auch während der hypoxischen Phase erreicht wird. Die cerebralen Sauerstoff- und Glukoseumsätze sowie die regionalen Hirngewebskonzentrationen an ATP, Glukose und Laktat sind während einer moderaten normokapnischen Hypoxie bei NW- und aIUWR-Ferkeln mit denen normoxischer Tiere weitgehend übereinstimmend. Der Gehalt an Creatinphosphat im Gehirn von aIUWR-Schweinen ist im Vergleich zu NG-Tieren aber um 35 % reduziert ($p < 0,05$).

Eine moderate hyperkapnische Hypoxie führt nur zu einer Erhöhung des Herzminutenvolumens bei aIUWR-Ferkeln ($p < 0,05$). Die Hirndurchblutung nimmt um die Faktoren 5 bzw. 4 bei NW- bzw. aIUWR-Tieren zu ($p < 0,01$), wobei basale Strukturen (Stammhirn, Kleinhirn) bevorzugt perfundiert werden. Der cerebrale Sauerstoffumsatz ist bei NW- und aIUWR-Ferkeln weitgehend unverändert, der Glukoseumsatz der wachstumsretardierten Tiere beträgt nur 25 % des Wertes der normalgewichtigen Schweine und weniger als 50 % im Vergleich zu unbehandelten Artgenossen ($p < 0,01$). NW-Ferkel zeigen eine um den Faktor 1,5-2 höhere auf den Sauerstoffumsatz bezogene Hirndurchblutung ($CBF/CMRO_2$) gegenüber aIUWR-

Tieren ($p < 0,01$). Die Energiestoffwechselmetabolite unterscheiden sich im Vergleich zu normoxischen Schweinen nicht.

Der cerebrale Gehalt an Creatinphosphat ist nur bei einer moderaten normokapnischen Hypoxie der aIUWR-Ferkel erniedrigt ($p < 0,05$). Insgesamt sind aber keine entscheidenden Unterschiede im Hirnenergiestoffwechsel neugeborener NW- und aIUWR-Ferkel bei moderater normo- und hyperkapnischer Hypoxie nachweisbar.

Neugeborene NW- und aIUWR-Ferkel zeigen während einer moderaten normokapnischen Hypoxie eine an die metabolischen Bedürfnisse angepasste Hirndurchblutung mit wahrscheinlich weitgehend übereinstimmenden Regulationsmechanismen. Bei zusätzlicher Belastung durch eine CO_2 -Anreicherung im Organismus ist bei den aIUWR-Tieren eine besser stoffwechseladaptierte, offensichtlich effektivere Hirndurchblutung vorhanden, während die NW-Ferkel eine eingeschränkte cerebrale Sauerstoffextraktion über eine deutliche cerebrale Perfusionserhöhung kompensieren. Allerdings weisen NW- wie aIUWR-Tiere unter moderaten hyperkapnisch-hypoxischen Bedingungen keine Zeichen einer Beeinträchtigung des Hirnenergiestoffwechsels oder einer cerebralen Schädigung auf.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung weisen insgesamt auf eine offensichtlich bessere Anpassung der cerebrovaskulären Reaktionsweise von aIUWR-Ferkeln unter den Bedingungen einer perinatalen Asphyxie mit ihren wesentlichen, klinisch meist gemeinsam auftretenden Komponenten Hypoxie und Hyperkapnie hin. Damit konnte die Arbeitshypothese widerlegt werden, dass neugeborene aIUWR-Ferkel aufgrund ihres relativ zum Körper größeren Gehirns während einer moderaten normo- und hyperkapnischen Hypoxie an kritische Grenzen der Regulationskapazität der cerebralen Versorgung mit Beeinträchtigung des Hirnenergiestoffwechsels stoßen. Die auf den oxidativen Stoffwechsel bezogene Hirndurchblutung mit offensichtlich effektiverer Ressourcennutzung der aIUWR-Tiere unter den Bedingungen einer moderaten hyperkapnischen Hypoxie unterstützt diese Einschätzung. Allerdings ist aufgrund des nicht beeinträchtigten cerebralen Metabolismus der NW-Schweine keine Wertung der ineffektiveren Hirndurchblutung hinsichtlich einer erhöhten Gefährdung von NW-Ferkeln unter stärkeren respiratorischen Belastungszuständen, als den hier simulierten, möglich.

6. Literaturverzeichnis

Adams SH, Odle J. Acetogenesis does not replace ketogenesis in fasting piglets infused with hexanoate. *Am J Physiol* 1998; 274 (6): E963-E970

Almeida A, Gonzalez-Buitrago JM, Bolanos JP, Medina JM. Fuel utilization by early newborn brain is preserved under congenital hypothyroidism in the rat. *Pediatr Res* 1996; 40(3): 410-4

Altmani AM. Decidual inflammation in villitis of unknown aetiology. *Placenta* 1992; 13: 89-90

Alward CT, Hook JB, Helmrath TA, Mattson JC, Bailie MD. Effects of asphyxia on cardiac output and organ blood flow in the newborn piglet. *Pediatr Res* 1978; 12: 824-827

Amiel-Tison C, Pettigrew AG. Adaptive changes in the developing brain during intrauterine stress. *Brain Dev* 1991; 13(2): 67-76

Anwar M, Agarwal R, Rashduni D, Weiss HR. Effects of hemorrhagic hypotension on cerebral blood flow and perfused capillaries in newborn pigs. *Can J Physiol Pharmacol* 1996; 74(2), 157-162

Aranda JV, Beharry K, Sasyniuk B, Chemtob S. The role of prostanoids in neonatal cerebral blood flow autoregulation. *J Lipid Mediat* 1993; 6: 493-501

Armstead, WM. Brain injury impairs ATP-sensitive K⁺ channel function in piglet cerebral arteries. *Stroke* 1997; 28: 2273-2280

Armstead, WM. ATP-dependent K⁺ channel activation reduces loss of opioid dilatation after brain injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1998^a; 274(5): H1674-H1683

Armstead WM. Role of opioids in hypoxic pial artery dilation is stimulus duration dependent. *Am J Physiol* 1998^b; 275: H861-H867.

Armstead WM. Hypotension dilates pial arteries by K(ATP) and K(ca) channel activation. *Brain Res* 1999; 816: 158-164

Armstead WM, Kurth CD. The role of opioids in newborn pig fluid percussion brain injury. *Brain Res* 1994; 660: 19-26

Armstead WM, Mirro R, Busija DW, Leffler CW. Opioids and the prostanoid system in the control of cerebral blood flow in hypotensive piglets. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11(3): 380-387

Assali NS, Nuwayhid B, Zugaib M. Control of the uteroplacental circulation in health and disease. *Europ J Obstet Gynaec Reprod Biol* 1978; 8(1): 43-55

Barker DJ. Outcome of low birthweight. *Horm Res* 1994; 42: 223-230

Bauer R, Bergmann R, Walter B, Brust P, Zwiener U, Johannsen B. Regional distribution of cerebral blood volume and cerebral blood flow in newborn piglets – Effect of hypoxia / hypercapnia. *Dev Brain Res* 1999; 112: 89-98

Bauer R, Walter B, Gaser E, Rösel T, Kluge H, Zwiener U. Cardiovascular function and brain metabolites in normal weight and intrauterine growth restricted newborn piglets – Effect of mild hypoxia. *Exp Toxic Pathol* 1998^a; 50: 294-300

Bauer R, Walter B, Hoppe A. Body weight distribution and organ size in newborn swine (*sus scrofa domestica*) – A study describing an animal model for asymmetrical intrauterine growth retardation. *Exp Toxic Pathol* 1998^b; 50: 56-65

Bauer R, Walter B, Vorwieger G, Bergmann R, Füchtner F, Brust P. Intrauterine growth restriction induces up-regulation of cerebral aromatic amino acid decarboxylase activity in newborn piglets: [¹⁸F]Fluorodopa positron emission tomographic study. *Pediatr Res* 2001; 49: 474-480

Bauer R, Zwiener U, Buchenau W, Hoyer D, Witte H, Lampe V, Burgold K, Zieger M. Restricted cardiovascular and cerebral performance of intra-uterine growth retarded newborn piglets during severe hypoxia. *Biomed Biochim Acta* 1989; 48: 697-705.

Behrman RE, et al (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. W.B. Saunders Philadelphia 1996; 15. Auflage

Berger R, Garnier Y. Perinatal brain injury. *J Perinat Med* 2000; 28(4): 261-85

Benyo Z, Wahl M. Opiate receptor-mediated mechanisms in the regulation of cerebral blood flow. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1996; 8(4): 326-357

Bespalova VA, Kniazev IA, Senkevich OA, Saliaeva MV, Kulikova NN, Vlasova LI. Hormonal regulation of glycemia and metabolic adaptation of newborn babies with intrauterine hypotrophy. *Pediatrics* 1991; 5: 21-26

Bier, DM, Leake, RD, Haymond MW, Arnold KJ, Gruenke LD, Sperling MA, Kipnis DM. Measurement of „true“ glucose production rates in infancy and childhood with 6,6-dideuteroglucose. *Diabetes* 1977; 26:1016-1023

Block BS, Llanos AJ, Creasy RK. Responses of the growth-retarded fetus to acute hypoxaemia. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 878-883

Bolanos JP, Medina JM. Lipogenesis from lactate in fetal rat brain during late gestation. *Pediatr Res* 1993; 33(1): 66-71

Book SA, Bustad LK. The fetal and neonatal pig in biomedical research. *J Anim Sci* 1974; 3875: 997-1002

Buddecke, E. *Grundriß der Biochemie*. de Gruyter Berlin New York 1989, 8. Auflage

Carter AM. Current topic: Restriction of placental and fetal growth in the guinea-pig. *Placenta* 1993; 14: 125-135

Chetomb S, Beharry K, Rex J, Varma DR, Aranda JV. Prostanoids determine the range of cerebral blood flow autoregulation of newborn piglets. *Stroke* 1990; 21: 777-784

Chiswick ML. Intrauterine growth retardation. *Br Med J* 1985; 291; 845-848

Cowett RM, Stern L. Carbohydrate homeostasis in the fetus and newborn. In: *Neonatology, pathophysiology and management of the newborn*. Editor: Avery G. Lippincott Philadelphia 1987; 3. Auflage: 691-709

Crane JP, Kopta MM. Comparative newborn anthropometric data in symmetric versus asymmetric intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 518-522

Cremer JE. Substrate utilization and brain development. *J Cereb Blood Flow Metab* 1982; 2(4): 394-407

Deentjen P, Speckmann EJ. Physiologie. Urban & Fischer München Stuttgart Jena 1999; 3. Auflage

De L Costello AM, Pal DK, Manandhar DS, Rajbhandari S, Land JM, Patel N. Neonatal hypoglycaemia in Nepal 2. Availability of alternative fuels. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2000; 82: F52-F58

DeLeeuw R, DeVries IL. Hypoglycemia in small for dates newborn infants. Pediatrics 1976; 58: 18-22

De Roth L, Downie HG. Basic cardiovascular parameters in the underweight neonatal swine. Biol Neonate 1978; 34: 155-160

Di Geronimo J, Gegg CA, Zuckerman SL. Adenosin depletion alters postictal hypoxic cerebral vasodilatation in the newborn pig. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1998; 274: H1495-H1501

Dobbing J. Vulnerable periods of brain development; lipids, malnutrition and the developing brain, Editor: Muralt A. Elsevier Amsterdam 1972

Dyess DL, Christenberry DP, Peebles GL, Collins JN, Ardell JL, Roberts WS, Tacchi EJ, Powell RW. Organ blood flow redistribution in response to hypoxemia in neonatal piglets. J Invest Surg 1998; 11(6): 381-92

Easa D, Uyehara CF, Stevens EL, Finn KC, Balaraman V, Sim H. Pancuronium does not alter hemodynamic state of piglets after normoxia or hypoxia. Pediatr Res 1993; 33: 365-37

Eisele PH, Talken L, Eisele JH Jr. Potency of isoflurane and nitrous oxide in conventional swine. Lab Anim Sci 1985; 35(1): 76-8

Erecinska M, Silver IA. ATP and Brain Function. J Cereb Blood Flow Metab 1989; 9: 2-19

Fanaroff AA, Martin RJ (eds). Neonatal-Perinatal Medicine. Mosby Year Book St. Louis Baltimore Boston Chicago London Philadelphia Sydney Toronto 1992; 5. Auflage

Flecknell PA, Wootton R. Cerebral blood flow and metabolism in fasting neonatal piglets. Biol Neonate 1989; 55: 275-280

- Flecknell PA, Wootton R, John M. Accurate measurement of cerebral metabolism in the conscious, unrestrained neonatal piglet. *Biol Neonate* 1982; 41: 221-226
- Flecknell PA, Wootton R, John M. Cerebral blood flow and cerebral metabolism in normal and intrauterine growth retarded neonatal piglets. *Clin Sci (Colch)* 1983; 64(2): 161-165
- Flecknell PA, Wootton R, Royston JP, John M. Glucose homeostasis in the newborn: Effects on an intravenous glucose infusion in normal and intra-uterine growth-retarded neonatal piglets. *Biol Neonate* 1987; 52: 205-215
- Fowden A, Bloom S, et al. The endocrine Pancreas of the fetal pig. In: *Swine in biomedical research*. Editor: Tumbleson M. Plenum Press New York 1986
- Friedman JM. Effects of drugs and other chemicals on fetal growth. *Growth Gen Hormones* 1992; 8: 1-5
- Fugelseth D, Satas S, Runde M, Haga P, Thoresen M. Cardiac function and morphology studied by twodimensional doppler echocardiography in unsedated newborn pigs. *Exp Physiol* 1999; 84(1):69-78
- Gahr M. Pädiatrie. De Gruyter Berlin New York 1994; 1. Auflage
- Girard J. Gluconeogenesis in late fetal and early neonatal life. *Biol Neonate* 1985; 50: 237-358
- Girard J. Metabolic adaptations to change of nutrition at birth. *Biol Neonate* 1990; 58 (1): 3-15
- Glauser EM. Advantages of piglets as experimental animals in pediatric research. *Exp Med Surg* 1966; 24: 181-190
- Godfrey KM, Barker DJP. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(5): 1344-1352
- Goldstein M, Rehan VK, Oh W, Stonestreet BS. Cerebral and intestinal perfusion and metabolism in normocytic hyperviscous hypoxic newborn pigs. *J Appl Physiol* 2000; 88(6): 2107-2115
- Gootman P. Cardiovascular regulation in developing swine. In: *Swine in biomedical research*. Editor: Tumbleson M. Plenum Press New York 1986

Goplerud JM, Wagerle LC, Delivoria-Papadopoulos M. Regional cerebral blood flow response during and after acute asphyxia in newborn piglets. *J Appl Physiol* 1989; 66(6): 2827-2832

Gortner L, Reiss I, Schaible T, Möller J. Respiratorische Insuffizienz des Neugeborenen. *Perinatalmedizin* 1996; 8: 118-119

Greisen G. Ischemia of the preterm brain. *Biol Neonate* 1992; 62(4): 243-247

Greisen G. Cerebral blood flow and energy metabolism in the newborn. *Clin Perinatol* 1997; 24(3): 531-545

Hanrahan JD, Cox IJ, Edwards AD, Cowan FM, Sargentoni J, Bell JD, Bryant DJ, Rutherford MA, Azzopardi D. Persistent increases in cerebral lactate concentration after birth asphyxia. *Ped Res* 1998; 44(3): 304-311

Harada J, Takaku A, Endo S, Kuwayama N, Fukuda O. Differences in critical cerebral blood flow with age in swine, *J Neurosurg* 1991; 75: 103-107

Hawdon JP, Ward Platt MP. Metabolic adaptation in small for gestational age infants. *Arch Dis Child* 1993;68: 262-266

Hellmann J, Vannucci RC, Nardis EE. Blood brain barrier permeability to lactic acid in the newborn dog: Lactate as a cerebral metabolic fuel. *Ped Res* 1982; 16: 40-44

Helske S, Vuorela P, Carpen O, Hornig C, Weich H, Halmesmaki E. Expression of vascular endothelial growth factor receptor 1, 2 and 3 in placentas from normal and complicated pregnancies. *Mol Hum Reprod* 2001; 7(2): 205-210

Hernandez MJ, Vannucci RC, Salcedo A, Brennan RW. Cerebral blood flow and metabolism during hypoglycemia in newborn dogs. *J Neurochem* 1980; 35(3): 622-8

Herpin P, Le Dividich J, Hulin JC, Fillaut M, De Marco F, Bertin R. Effects of the level of asphyxia during delivery on viability at birth and early postnatal vitality of newborn pigs. *J Anim Sci* 1996; 74: 2067-2075

Herrera E, Amusquivar E. Lipid metabolism in the fetus and the newborn. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16(3): 202-10

Hoffmann HJ, Bakketeig LS. Heterogeneity of intrauterine growth retardation and recurrence risks. *Semin Perinatol* 1984; 8(1): 15-24

Jones MD Jr, Traustman RJ, Simmons MA, Molteni RA. Effects of changes in arterial O₂ content on cerebral blood flow in the lamb. *Am J Physiol* 1981; 240(2): H209-H215

Keller W, Wiskott A. *Lehrbuch der Kinderheilkunde*. Thieme Verlag Stuttgart New York 1991; 6. Auflage

Kjellmer I, Thordstein M, Wennergren M. Cerebral function in the growth-retarded neonate. *Biol Neonate* 1992; 62: 265-270

Kliegman R. Cerebral metabolic response to neonatal hypoglycemia in growth-retarded dogs. *Pediatr Res* 1988; 24(5): 649-652

Kliegman R. Alterations of fasting glucose and fat metabolism in intrauterine growth retarded newborn dogs. *Am J Physiol* 1989; 256: E380-E385

Knudsen GM, Paulson OB, Hertz MM. Kinetic analysis of the human blood-brain barrier transport of lactate and its influence by hypercapnia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11(4): 581-6

Kramer MS, Seguin L, Lydon J, Goulet L. Socio-economic disparities in pregnancy outcome: why do the poor fare so poorly? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000; 14(3): 194-210

Lang U, Künzel W, Clark KE. Uterine Perfusion und fetales Wachstum. *Gynäkologe* 1999; 32: 354-359

Laptook AR, Stonestreet BS, Oh W. Autoregulation of brain blood flow in the newborn piglet: regional differences in flow reduction during hypotension. *Early Hum Dev* 1982; 6: 99-107

Larsen R. *Anästhesie*. Urban & Schwarzenberg München, Berlin Baltimore 1995; 5. Auflage

Laudignon N, Beharry K, Rex J, Aranda JV. Effect of adenosine on total and regional cerebral blood flow of the newborn piglet. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10(3): 392-398

Leffler CW. Prostanoids: Intrinsic modulators of cerebral circulation. *News Physiol Sci* 1997^a; 12: 72-77

Leffler CW, Nasjletti A, Yu C, Johnson RA, Fedinec AL, Walker N. Carbon monoxide and cerebral microvascular tone in newborn pigs. *Am J Physiol* 1999; 276(5): H1641-1646

Leffler CW, Smith JS, Edrington JL, Zuckerman SL, Parfenova H. Mechanism of hypoxia-induced cerebrovascular dilatation in the newborn pig. *Am J Physiol* 1997^b; 272: H1323-H1332

Leth H, Toft PB, Pryds O, Peitersen B, Lou HC, Henriksen O. Brain lactate in preterm and growth-retarded neonates. *Acta Paediatr* 1995; 84(5): 495-9

Leth H, Toft PB, Pryds O, Peitersen B, Lou HC, Henriksen O. Brain lactate in preterm and growth-retarded neonates. *Acta Paediatr* 1995; 84(5): 495-499

Levene ML, Kornberg J, Williams TH. The incidence and severity of post-asphyxial encephalopathy in full-term infants. *Early Hum Dev* 1985; 11: 21-26

Levitsky LL, Fischer DE, Panton JB, Delannoy, CW. Fasting plasma levels of glucose, acetoacetate, D-beta-hydroxybutyrate, glycerol, and lactate in the baboon infant: correlation with cerebral uptake of substrates and oxygen. *Pediatr Res* 1977; 11(4): 298-302

Li DY, Hardy P, Abran D, Martinez-Bermudez AK, Guerguerian AM, Bhattacharya M, Almazan G, Menezes R, Peri KG, Varma DR, Chemtob S. Key role for cyclooxygenase-2 in PGE₂ and PGF₂α receptor regulation and cerebral blood flow of the newborn. *Am J Physiol* 1997; 273: R1283-R1290

Lin CH, Gelardi NL, Cha CJ, Oh W. Cerebral metabolic response to hypoglycemia in severe intrauterine growth-retarded rat pups. *Early Hum Dev* 1998; 52(1): 1-11

Lorek A, Takei Y, Cady EB, Wyatt JS, Penrice J, Edwards AD, Peebles D, Wylezinska M, Owen-Reece H, Kirkbride V, et al. Delayed (“secondary”) cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: Continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res* 1994; 36(6): 699-706

Lowry OH, Passoneau JV. A flexible system of enzymatic analysis. Academic Press New York 1972

Lucas A. Programming by early nutrition in man. In: The child-hood environment and adult disease. Editor: Bock GR, Whelan J. John Wiley and Sons Chichester (United Kingdom) 1991:38–55

Lundeen G, Manohar M, Parks C. Systemic distribution of blood flow in swine while awake and during 1.0 and 1.5 MAC isoflurane anesthesia with or without 50% nitrous oxide. *Anesth Analg* 1983; 62(5): 499-512

Manohar M, Parks C. Regional distribution of brain and myocardial perfusion in swine while awake and during 1.0 and 1.5 MAC isoflurane anaesthesia produced without or with 50% nitrous oxide. *Cardiovasc Res* 1984^a; 18(6): 344-53

Manohar M, Parks C. Porcine brain and myocardial perfusion during enflurane anesthesia without and with nitrous oxide. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984^b; 6(6): 1092-1101

Manos P, Bryan GK, Edmond J. Creatine kinase activity in postnatal rat brain development and in cultured neurons, astrocytes, and oligodendrocytes. *J Neurochem* 1991; 56(6): 2101-2107

Mantych GJ, Sotelo-Avila C, Devaskar SU. The blood-brain barrier glucose transporter is conserved in preterm and term newborn infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(1): 46-49

Medina JM. The role of lactate as an energy substrate for the brain during the early neonatal period. *Biol Neonate* 1985; 48: 237-244

Mitra SC, Seshan SV, Riachi LE. Placental vessel morphometry in growth retardation and increased resistance of the umbilical artery doppler flow. *J Matern Fetal Med* 2000; 9(5): 282-286

Moll W, Künzel W. Der uteroplazentare Kreislauf. *Z. Geburtsh. Perinat.* 1974; 178: 1-18

Moore LG. Human genetic adaption to high altitude. *High Alt Med Biol* 2001; 2(2): 257-279

Morales-Rosello J. Physiologic restriction versus genetic weight potential: study in normal fetuses and in fetuses with intrauterine growth retardation. *J Ultrasound Med* 1999; 18(5): 343-7

Neerhof MG. Causes of intrauterine growth restriction. *Clin Perinatol* 1995; 22(2): 375-85

Odden JP, Farstad T, Roll EB, Hall C, Bratlid D. Cerebral blood flow autoregulation after moderate hypoxemia in the newborn piglet. *Biol Neonate* 1994; 65: 367-377

Odden JP, Stiris T, Hansen TWR, Bratlid D. Cerebral blood flow during experimental hypoxaemia and ischaemia in the newborn piglet. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989; 360: 13-19

Odle, J. New insights into the utilization of medium-chain triglycerides by the neonate: Observations from a piglet model. *J Nutr* 1997; 127: 1061-1067

Ogata ES. Carbohydrate metabolism in the fetus and neonate and altered neonatal glucoregulation. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33(1): 25-45

Ozanne SE, Hales CN. The long term consequences of intra-uterine protein malnutrition for glucose metabolism. *Proceedings of the Nutrition Society* 1999; 58(3): 615-619

Parfenova H, Massie V, Leffler CW. Developmental changes in endothelium-derived vasorelaxant factors in cerebral circulation. *Am J Physiol* 2000; 278(3): H780-H788

Parra MC, Lees C, Mann GE, Pearson JD, Nicolaides KH. Vasoactive mediator release by fetal cells in intrauterine growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(3): 497-502

Peng HL, Jensen PE, Nilsson H, Aalkjær C. Effect of acidosis on tension and $[Ca^{2+}]_i$ in rat cerebral arteries: is there a role for membrane potential? *Am J Physiol* 1998; 274(2): H655-H662

Penrice J, Cady EB, Lorek A, Wylezinska M, Amess PN, Aldridge RF, Stewart A, Wyatt JS, Persson, B. et al. Diabetes in pregnancy. In: *Reviews in perinatal medicine*. Editor: Scarpelli EM, Cosmi EV. New York, Raven Press 1978; 1-55

Pollack RN, Divon MY. Intrauterine growth retardation: definition, classification, and etiology. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35(1): 99-107

Ponten U, Ratcheson RA, Salford LG, Siesjö BK. Optimal freezing conditions for cerebral metabolites in rats. *J Neurochem* 1973; 21(5): 1127-1138

Raju TN. Some animal models for the study of perinatal asphyxia. *Biol Neonate* 1992; 62(4): 202-14

Reynolds EO. Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in normal preterm and term infants, and early changes after perinatal hypoxia-ischemia. *Pediatr Res* 1996; 40: 6-14

Reynolds LP, Redmer DA. Angiogenesis in the placenta. *Biol Reprod* 2001; 64(4): 1033-1040

Robson SC, Chang TC. *Diseases of the Fetus and Newborn*, Editor: Reed G.B. Chapman & Hall Medical London Glasgow Weinheim New York Tokyo Melbourne Madras 1995; 2. Auflage

Rootwelt T, Odden JP, Hall C, Ganes T, Saugstad OD. Cerebral blood flow and evoked potentials during reoxygenation with 21 or 100% O₂ in newborn pigs. *J Appl Physiol* 1993; 75(5): 2054-2060

Sadiq HF, Das UG, Tracy TF, Devaskar SU. Intra-uterine growth restriction differentially regulates perinatal brain and skeletal muscle glucose transporters. *Brain Res* 1999; 823(1-2): 96-103

Salvucci A, Armstead WM. Vasopressin impairs K(ATP) and K(ca) channel function after brain injury. *Brain Res* 2000; 887(2): 406-412

Satas S, Haaland K, Thoresen M, Steen PA. MAC for halothane and isoflurane during normothermia and hypothermia in the newborn piglet. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40(4): 452-456

Scalais E, Beharry K, Papageorgiou A, Bureau M, Aranda JV. Effects of phenobarbital on cerebral blood flow in the newborn piglet. *Dev Pharmacol Ther* 1992; 19(1): 10-18

Schieber RA, Namnoum A, Sugden A, Shiu GK, Orr RA, Cook DR. Hemodynamic effects of isoflurane in the newborn piglet: comparison with halothane. *Anesth Analg* 1986; 65(6): 633-638

Schurr A, Miller JJ, Payne RS, Rigor BM. An increase in lactate output by brain tissue serves to meet the energy needs of glutamate-activated neurons. *J Neurosci* 1999; 19(1): 34-39

Shambaugh GE. Ketone body metabolism in the mother and fetus. *Fed Proc* 1985; 44(7): 2347-2351

Shin HK, Shin YW, Hong KW. Role of adenosin A_{2B} receptors in vasodilatation of rat pial artery and cerebral blood flow autoregulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: H339-H344

Sibson NR, Dhankhar A, Mason GF, Rothman DL, Behar KL, Shulman RG. Stoichiometry coupling of brain glucose metabolism and glutamatergic neuronal activity. *Neurobiol* 1998; 95(1): 316-321

Silver IA, Erecinska M. Extracellular glucose concentration in mammalian brain: continuous monitoring of changes during increased neuronal activity and upon limitation in oxygen supply in normo-, hypo- and hyperglycemic animals. *J Neurosci* 1994; 14: 5068-5076

Snitinskii VV. In vivo protein synthesis from ¹⁴C-substrates in porcine tissues during the transition to postnatal development. *Zh Evol Biokhim Fiziol* 1989; 25(5): 583-588

Soothill PW, Nicolaides KH, Campbell S. Prenatal asphyxia, hyperlacticaemia, hypoglycaemia, and erythroblastosis in growth retarded fetuses. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294: 1051-1053

Stewart WB. Blood flow and metabolism in the developing brain. *Semin Perinatol* 1987; 11(2): 112-116

Stonestreet BS, Barefield ES, Piva D, Goldstein M. Effects of hypercarbia on autoregulation of brain blood flow and cerebral metabolism in newborn piglets. *Reprod Fertil, Dev* 1995; 7(5): 1381-1387

Taittonen L, Nuutinen M, Turtinen J, Uhari M. Perinatal and postnatal factors in predicting later blood pressure among children: Cardiovascular risk in young fins. *Pediatr Res* 1996; 40: 627-632

Thomas L (Editor) *Labor und Diagnose. Die Medizinische Verlagsgesellschaft Marburg* 1995; 4. Auflage

Thordstein, A. *Cerebral vulnerability in intrauterine growth retardation. Göteborg* 1991

Tolcos M, Rees S. Chronic placental insufficiency in fetal guinea pig affects neurochemical and neuroglial development but not neuronal numbers in the brainstem: A new method for combined stereology and immunochemistry. *J Comp Neurol* 1997; 379 (1): 99-112,

Ulatowski JA, Bucci E, Razynska A, Traystman RJ, Koehler RC. Cerebral blood flow during hypoxic hypoxia with plasma-based hemoglobin at reduced hematocrit. *Am J Physiol* 1998; 274 (6): H1933-H1942

Vannucci RC. Experimental biology of cerebral hypoxia -ischemia: Relation to perinatal brain damage. *Pediatr Res* 1990; 27: 317-326

Vannucci RC, Vannucci SJ. Glucose metabolism in the developing brain. *Semin Perinatol* 2000; 24(2): 107-115

Vannucci RC, Yager JY. Perinatal brain metabolism. In: *Fetal and neonatal physiology. (Vol 1).* Editor: Polin RA, Fox WW. W.B. Saunders Company Philadelphia London Toronto Montreal Sydney Tokyo 1998

Vicario C, Medina JM. Metabolism of lactate in the rat brain during the early neonatal period. *J Neurochem* 1992; 59(1): 32-40

Volpe JJ. Hypoglycemia and brain injury. In: Neurology of the newborn. Saunders Philadelphia 1987; 2.Auflage: 364-385

Wagerle LC, Jones JR. Regulation of the fetal cerebral blood flow. In: Fetal and neonatal physiology. (Vol 1). Editor: Polin RA, Fox WW. W.B. Saunders Company Philadelphia London Toronto Montreal Sydney Tokyo 1998

Walter B, Bauer R, Gaser E, Zwiener U. Validation of the multiple coloured microsphere method for measurement of regional organ blood flow in newborn piglet. Basic Res Cardiol 1997; 92: 191-200

Widdowson EM. Intra-uterine growth retardation in the pig. Biol Neonate 1971; 19: 329-340

Wilderman MJ, Armstead WM. Role of neuronal NO synthase in relationship between NO and opioids in hypoxia-induced pial artery dilatation. Am J Physiol 1997; 273(4): H1807-H1815

Willis AP, Leffler CW. NO and prostanoids: age dependence of hypercapnic - and histamine-induced dilatations of pig pial arteriols. Am J Physiol 1999; 277(1 Pt 2): H299-307

Wollmann HA. Intrauterine Wachstumsretardierung. Monatsschrift Kinderheilkunde 1998; 146: 714-726

Wulf KH. Das Plazentainsuffizienzsyndrom (Ein Klinisches Konzept). Z. Geburtsh. u. Perinat. 1981; 185: 2-11

Xu RJ, Mellor DJ, Birtles MJ, Reynolds GW, Simpson HV. Impact of intrauterine growth retardation on the gastrointestinal tract and the pancreas in newborn pigs. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994; 18(2): 231-240

Zuckerman SL, Armstead WM, Shibata M, Leffler CW. Age dependence of cerebrovascular response mechanisms in domestic pigs. Am J Physiol 1996; 271(2): H535-H540

7. Abkürzungsverzeichnis

aIUWR	asymmetrische intrauterine Wachstumsretardierung
avD	arteriovenöse Differenz (hier verwendet: avDO ₂ , avD _{Glc} etc.)
cAMP / cGMP	cyklisches AMP / GMP
CBF	cerebraler Blutfluß
Charr	Charrière (1 Charr = 0,33 mm)
CMRO ₂ bzw. CMR _{Glc}	cerebrale metabolische Sauerstoff- bzw. Glukoseumsatzrate
CO	Kohlenmonoxid
COX-2	Cyclooxygenase 2
CP	Creatinphosphat
EPH-Gestose	Gestose mit Ödemen, Proteinurie, arterieller Hypertonie
Fi	inspiratorische Konzentration (hier verwendet: FiO ₂ , FiCO ₂)
G6P-DH	Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase
Glc	Glukose
GLUT	Glukosetransportprotein
HMV	Herzminutenvolumen
hyp. Hyp.	hyperkapnische Hypoxie
KG	Körpergewicht
LDH	Laktatdehydrogenase
MAC	minimale alveoläre Konzentration
NW	normalgewichtig (hier verwendet: NW-Ferkel etc.)
NO	Stickstoffmonoxid
nor. Hyp.	normokapnische Hypoxie
pO ₂ bzw. pCO ₂	Sauerstoff – bzw. Kohlendioxidpartialdruck
p _a O ₂ bzw. p _a CO ₂	arterieller Sauerstoff bzw. Kohlendioxidpartialdruck
PG	Prostaglandin (hier verwendet: PGE ₂ , PGF _{2a} , PGI ₂)
RR	Blutdruck
S _a O ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
scheinop.	scheinoperiert
TxA ₂	Thromboxan A ₂
Vol. %	Volumenprozent
ZNS	zentrales Nervensystem

Lebenslauf

Name: Rösel
Vorname: Thomas
Geburtsdatum: 29.08.1969
Geburtsort: Dresden
Anschrift: 48341 Altenberge, Bergstr. 28 B
Familienstand: verheiratet
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

09/1976-08/1984 Polytechnischen Oberschule in Dresden
09/1984-08/1988 Erweiterte Oberschule „Kreuzschule“ in Dresden
1988 Abitur
09/88 - 09/90 Arbeit als Praktikant in den Kliniken für Chirurgie und Neurochirurgie
der Medizinischen Akademie „Carl Gustav Carus“ Dresden

Universitäre Ausbildung

09/1990-09/1996 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
09/1996 Absolvierung der Ärztlichen Prüfung

Ärztliche Tätigkeit

10/1996-02/1998 Arzt im Praktikum an der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie
der Technischen Universität Dresden
seit 03/1998 Assistenzarzt an der Klinik für Anästhesiologie und Operative
Intensivmedizin des Universitätsklinikums Münster

Altenberge, 19.05.2002

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich Herr Dr. R. Bauer und Herr Prof. Dr. Dr. U. Zwiener bei der Auswahl, Analyse und Auswertung des Materials unterstützt haben sowie Herr Prof. Dr. H. Kluge und Mitarbeiterinnen die Analyse der Hirnenergiemetabolite durchgeführt haben,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Altenberge, 19.05.2002

Danksagung

Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. U. Zwiener, Direktor des Institutes für Pathophysiologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, danke ich herzlich für die Vergabe des Promotionsthemas und die vielen wertvollen Ratschläge. Meinem Betreuer Herrn Dr. R. Bauer gilt mein besonderer Dank für die geduldige und sehr gute Betreuung und Führung der Arbeit sowie die vielen anregenden Diskussionen. Herrn Dr. B. Walter möchte ich für die gemeinsame tierexperimentelle Arbeit und den fachlichen Dialog danken.

Herrn Univ.-Prof. Dr. H. Kluge, damaligem Leiter des Funktionsbereiches Neurobiochemie der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, und seinen Mitarbeiterinnen Frau M. Kluge, Frau G. Venth und Frau I. Herrmann danke ich sehr herzlich für die Analyse der Hirnenergiemetabolite.

Thesen

1. Die intrauterine Wachstumsretardierung, definiert als das Unterschreiten des genomisch vorgegebenen Wachstumspotentials eines Feten, ist assoziiert mit einer hohen perinatalen Morbidität und Mortalität und weist eine Korrelation mit kardiovaskulären und Stoffwechselerkrankungen im Erwachsenenalter auf.
2. Die asymmetrische intrauterine Wachstumsretardierung (aIUWR) ist die in den entwickelten Ländern am häufigsten vorkommende Form und hauptsächlich Folge einer placentaren Insuffizienz mit fetalem Substrat- und Sauerstoffmangel im 3. Trimenon. Bei Neugeborenen mit dieser Wachstumseinschränkung ist eine gegenüber den viszerale Organen bevorzugte Hirnentwicklung („brain sparing-phenomenon“) nachweisbar. Pathognomonisch ist ein erhöhter Gehirn/Leber-Quotient im Vergleich zu normalgewichtigen Neonaten.
3. Das neugeborene Ferkel ist aufgrund der weitgehenden Übereinstimmung des Reifegrades des Gehirns und des natürlichen Vorkommens reifgeborener aIUWR-Tiere eine zur Zeit häufig genutzte Tierspezies in der perinatalmedizinischen Grundlagenforschung zur Aufklärung der Mechanismen von Geburtskomplikationen und postpartalen Anpassungsstörungen. Auch aufgrund seiner dem Menschen ähnlichen kardiovaskulären und hirnm metabolischen Funktionen ist dieses Tiermodell sehr gut zur Untersuchung von Auswirkungen der aIUWR auf Durchblutungsregulation und oxidativen Stoffwechsel des Gehirns im Neugeborenenalter geeignet.
4. In Voruntersuchungen konnten bei neugeborenen aIUWR-Ferkeln übereinstimmende Werte des Herzminutenvolumens, bezogen auf das Körpergewicht, und der Hirndurchblutung im Vergleich zu normalgewichtigen Wurfgeschwistern nachgewiesen werden. Wegen des bei aIUWR-Neonaten resultierenden höheren cerebralen Anteils am zirkulierenden Blutvolumen und am oxidativen Gesamtmetabolismus sollte die Hypothese geprüft werden, dass neugeborene aIUWR-Ferkel während einer moderaten normo- und hyperkapnischen Hypoxie - als klinisch relevante respiratorische Belastungssituationen - an kritische Grenzen der Regulationskapazität der cerebralen Versorgung mit Beeinträchtigung des Hirnstoffwechsels stoßen. Dazu wurde die Hirndurchblutungsregulation und der cerebrale Energiestoffwechsel unter Normbedingungen sowie einer einstündigen moderaten normo- und hyperkapnischen Hypoxie untersucht.

5. Die regionale Hirndurchblutung wurde mittels farbmarkierter Mikrosphärentechnik ermittelt. Nach einer der einstündigen hypoxischen Belastung folgenden Erholungsperiode von 3 h mit physiologischen Beatmungsparametern erfolgte das intravitale Einfrieren der Ferkelgehirne mit nachfolgender Bestimmung der Energiestoffwechselmetabolite ATP, Creatinphosphat, Glukose und Laktat. Aus der Kalkulation der arterio-hirnvenösen Konzentrationsdifferenzen von Sauerstoff bzw. Glukose ($avDO_2$ bzw. avD_{Glc}) und der Hirndurchblutung wurden die cerebralen Umsatzraten von Sauerstoff und Glukose ($CMRO_2$ bzw. CMR_{Glc}) berechnet.
6. Das Körpergewicht von aIWR-Ferkeln ist gegenüber dem normalgewichtiger (NW-) Tiere um 45 %, das der Leber um 50 % und das Hirngewicht um 12 % im Vergleich zu den NW-Schweinen reduziert ($p < 0,01$). Die aIWR-Tiere weisen einen um den Faktor 1,8 höheren Gehirn/Leber-Quotienten und ein 1,6fach größeres Gehirn relativ zum Körper gegenüber den NW-Ferkeln auf ($p < 0,01$).
7. Unter normoxischen Bedingungen zeigen neugeborene NW- und aIWR-Ferkel übereinstimmende Werte der Blutgase und des Herz-Kreislauf-Systems, der regionalen und globalen Hirndurchblutung, der Energiemetabolitkonzentrationen sowie des cerebralen Sauerstoff- und Glukoseumsatzes. Die Blut- und Hirngewebskonzentrationen an Glukose sind bei aIWR-Tieren gegenüber ihren normalgewichtigen Wurfgeschwistern um 40 % reduziert ($p < 0,05$).
8. Durch eine moderate normokapnische Hypoxie werden bei NW- und aIWR-Ferkeln die systemischen Herz-Kreislauf-Parameter im Vergleich zu unbehandelten Artgenossen nicht verändert. Die Hirndurchblutung steigt bei normalgewichtigen und wachstumsretardierten Tieren um den Faktor 2,5 ($p < 0,01$), womit ein konstantes Sauerstoffangebot des Gehirns auch während der hypoxischen Phase erreicht wird. Die cerebralen Sauerstoff- und Glukoseumsätze sowie die regionalen Hirngewebskonzentrationen an ATP, Glukose und Laktat sind während einer moderaten normokapnischen Hypoxie bei NW- und aIWR-Ferkeln mit denen normoxischer Tiere weitgehend übereinstimmend.
9. Eine moderate hyperkapnische Hypoxie führt nur zu einer Erhöhung des Herzminutenvolumens bei aIWR-Ferkeln ($p < 0,05$). Die Hirndurchblutung nimmt um die Faktoren 5 bzw. 4 bei NW- bzw. aIWR-Tieren zu ($p < 0,01$), wobei basale Strukturen (Stammhirn, Kleinhirn) bevorzugt perfundiert werden. Der cerebrale Sauerstoffumsatz ist bei NW- und aIWR-Ferkeln weitgehend unverändert, der Glukoseumsatz der wachstums-

retardierten Tiere beträgt nur 25 % des Wertes der normalgewichtigen Schweine und weniger als 50 % im Vergleich zu unbehandelten Artgenossen ($p < 0,01$). NW-Ferkel zeigen eine um den Faktor 1,5-2 höhere auf den Sauerstoffumsatz bezogene Hirndurchblutung ($CBF/CMRO_2$) gegenüber aIUWR-Tieren ($p < 0,01$). Die Energiestoffwechselmetabolite unterscheiden sich im Vergleich zu normoxischen Schweinen nicht.

10. Der cerebrale Gehalt an Creatinphosphat ist nur bei einer moderaten normokapnischen Hypoxie der aIUWR-Ferkel erniedrigt ($p < 0,05$). Insgesamt sind aber keine entscheidenden Unterschiede im Hirnenergiestoffwechsel neugeborener NW- und aIUWR-Ferkel bei moderater normo- und hyperkapnischer Hypoxie nachweisbar.
11. Neugeborene NW- und aIUWR-Ferkel zeigen während einer moderaten normokapnischen Hypoxie eine an die metabolischen Bedürfnisse angepasste Hirndurchblutung mit wahrscheinlich weitgehend übereinstimmenden Regulationsmechanismen. Bei zusätzlicher Belastung durch eine CO_2 -Anreicherung im Organismus ist bei den aIUWR-Tieren eine besser stoffwechseladaptierte, offensichtlich effektivere Hirndurchblutung vorhanden, während die NW-Ferkel eine eingeschränkte cerebrale Sauerstoffextraktion über eine deutliche cerebrale Perfusionserhöhung kompensieren. Allerdings weisen NW- wie aIUWR-Tiere unter moderaten hyperkapnisch-hypoxischen Bedingungen keine Zeichen einer Beeinträchtigung des Hirnenergiestoffwechsels oder einer cerebralen Schädigung auf.
12. Die Ergebnisse dieser Untersuchung weisen insgesamt auf eine offensichtlich bessere Anpassung der cerebrovaskulären Reaktionsweise von aIUWR-Ferkeln unter den Bedingungen einer perinatalen Asphyxie mit ihren wesentlichen, klinisch meist gemeinsam auftretenden Komponenten Hypoxie und Hyperkapnie hin. Damit konnte die Arbeitshypothese widerlegt werden, dass neugeborene aIUWR-Ferkel aufgrund ihres relativ zum Körper größeren Gehirns während einer moderaten normo- und hyperkapnischen Hypoxie an kritische Grenzen der Regulationskapazität der cerebralen Versorgung mit Beeinträchtigung des Hirnenergiestoffwechsels stoßen. Die auf den oxidativen Stoffwechsel bezogene Hirndurchblutung mit offensichtlich effektiverer Ressourcennutzung der aIUWR-Tiere unter den Bedingungen einer moderaten hyperkapnischen Hypoxie unterstützt diese Einschätzung. Allerdings ist aufgrund des nicht beeinträchtigten cerebralen Metabolismus der NW-Schweine keine Wertung der ineffektiveren Hirndurchblutung hinsichtlich einer erhöhten Gefährdung von NW-Ferkeln unter stärkeren respiratorischen Belastungszuständen, als den hier simulierten, möglich.